

Nichtinvasive spektroskopische Bestimmung von Blutparametern

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)
der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik
der Universität Rostock

Vorgelegt von:
Helge Gewiß
aus Groß Grönau

Eingereicht:
Rostock, 26. Juni 2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002731

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)
am Institut für Allgemeine Elektrotechnik der Fakultät für Informatik und Elektro-
technik der Universität Rostock.

Vorsitzende der Prüfungskommission: Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow

Erster Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Hartmut Ewald
Universität Rostock
Fakultät für Informatik und Elektrotechnik
Institut für Allgemeine Elektrotechnik

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Hartmut Gehring
Universität zu Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Dritter Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Matthias Laukner
HTWK Leipzig
Fakultät Ingenieurwissenschaften
Institut für Elektrotechnik
und Biomedizinische Informationstechnik

Vorgelegt von Helge Gewiß

Tag der Abgabe: 26. Juni 2019

Tag der Verteidigung: 29. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Tabellenverzeichnis | xi |
| Präliminarien | xiii |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Hintergrund und Motivation | 1 |
| 1.2 Historie | 2 |
| 1.3 Stand der Forschung zur Blutparameterbestimmung | 3 |
| 1.3.1 Invasive Referenzverfahren | 4 |
| 1.3.2 Nichtinvasive Verfahren | 6 |
| 1.4 Vorgehensweise und Fragestellungen | 9 |
| 1.5 Überblick über die Arbeit | 11 |
| 2 Grundlagen | 13 |
| 2.1 Physiologie | 13 |
| 2.1.1 Atmung und Herz-Kreislauf-System | 13 |
| 2.1.2 Blut, Hämoglobin und seine Derivate | 13 |
| 2.1.3 Sauerstoffbindungskurve | 15 |
| 2.2 Klinische Bedeutung der Blutparameterkonzentrationen | 15 |
| 2.2.1 Hämoglobinkonzentration | 16 |
| 2.2.2 Sauerstoffsättigung | 16 |
| 2.2.3 Methämoglobin | 17 |
| 2.2.4 Carboxyhämoglobin | 18 |
| 2.3 Funktionsweise eines Pulsoximeters | 20 |
| 2.3.1 Parameter eines Pulsoximeters | 27 |
| 2.3.2 Aufbau eines Pulsoximeters | 27 |
| 2.3.3 Verfahren zur Ratio-Berechnung | 29 |
| 2.4 Störeinflüsse bei der Pulsoximetrie | 29 |
| 2.5 Blutparameterbestimmung am Blutstrommodell | 31 |
| 3 Methoden der Blutderivatbestimmung | 33 |
| 3.1 Grundsätzliche Vorgehensweise | 33 |
| 3.2 Sensorsystem | 36 |
| 3.3 Datenerhebung | 40 |
| 3.3.1 Daten zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration | 41 |
| 3.3.2 Erhebung von Daten in einer SpO ₂ - und MetHb-Humanstudie | 42 |
| 3.3.3 Erhebung von Daten im Tierversuch | 43 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.3.4 | Generierung synthetischer Transmissionssignale | 45 |
| 3.4 | Feature-Extraktion | 49 |
| 3.4.1 | Ableitungsmethode | 49 |
| 3.4.2 | Peak-Methode | 49 |
| 3.4.3 | Spektralmethode | 51 |
| 3.4.4 | Bildung des Signal-Rausch-Verhältnisses | 53 |
| 3.4.5 | Vergleich der Methoden zur Feature-Extraktion | 54 |
| 3.5 | Generierung von Modellen zur Blutparameterbestimmung aus Merkmalen | 55 |
| 3.5.1 | Differenzmethode | 56 |
| 3.5.2 | Auswahl der Feature Sets | 57 |
| 3.5.3 | Entwicklung der Regressionsmodelle für die Blutparameter | 58 |
| 4 | Resultate der Blutparameterbestimmung | 61 |
| 4.1 | Datenerhebung | 61 |
| 4.1.1 | Daten zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration | 61 |
| 4.1.2 | Erhobene Daten aus der SpO ₂ - und MetHb-Humanstudie | 62 |
| 4.1.3 | Erhobene Daten aus dem Tierversuch | 63 |
| 4.1.4 | Vergleich der eingesetzten Blutgasanalysegeräte | 66 |
| 4.2 | Feature-Extraktion | 67 |
| 4.2.1 | Übertragung vom Modell ins Embedded System | 71 |
| 4.3 | Bestimmung der Blutparameter | 72 |
| 4.3.1 | Hämoglobinkonzentration | 72 |
| 4.3.2 | Sauerstoffsättigung | 76 |
| 4.3.3 | Methämoglobin | 80 |
| 4.3.4 | Carboxyhämoglobin | 84 |
| 5 | Diskussion | 89 |
| 5.1 | Feature-Extraktion | 89 |
| 5.1.1 | Grundsätzliche Schwierigkeiten | 89 |
| 5.1.2 | Ableitungsmethode | 90 |
| 5.1.3 | Peak-Methode | 91 |
| 5.1.4 | Spektralmethode | 91 |
| 5.1.5 | Äquivalenz der verwendeten Verfahren und ihre Grenzen | 92 |
| 5.1.6 | Ausblick | 93 |
| 5.2 | Blutparameterbestimmung | 93 |
| 5.2.1 | Gesamtkonzentration des Hämoglobins | 93 |
| 5.2.2 | Sauerstoffsättigung | 95 |
| 5.2.3 | Methämoglobin | 96 |
| 5.2.4 | Carboxyhämoglobin | 97 |
| 5.2.5 | Verbesserungen bei der Datenerhebung | 98 |
| 5.3 | Einflussparameter | 98 |
| 5.3.1 | Referenzwertbestimmung mittels Blutgasanalyse | 99 |
| 5.3.2 | Limitierungen des Sensorsystems | 99 |
| 5.3.3 | Limitierungen durch die Sensorapplikation | 102 |
| 5.4 | Genauigkeit, Auflösung und Fehlerrechnung | 103 |

| | |
|---|------------|
| 5.5 Abschließende Betrachtung | 106 |
| Zusammenfassung | 109 |
| Abstract | 111 |
| A Anhang | 113 |
| A.1 Daten Tierversuche | 113 |
| A.2 Features Tierversuche | 129 |
| A.3 Bland-Altman-Statistik | 139 |
| A.4 Ergänzende Plots zu den Tierversuchen | 142 |
| A.5 Ergänzendes Material | 149 |
| A.6 Selbstständigkeitserklärung | 150 |
| Literatur | 151 |
| Abkürzungsverzeichnis | 165 |
| Danksagungen | 169 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|--|----|
| 2.1 | Sauerstoffbindungskurve | 15 |
| 2.2 | Extinktion Oxyhämoglobin (HbO ₂) und Desoxyhämoglobin (HHb) | 21 |
| 2.3 | Extinktion funktionale/dysfunktionale Derivate | 22 |
| 2.4 | Optisches Schichtmodell | 23 |
| 2.5 | Photoplethysmogramm | 23 |
| 2.6 | Absorption in Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung | 24 |
| 2.7 | R-Kurve | 27 |
| 2.8 | Blockschaltbild eines Pulsoximeters | 28 |
| 2.9 | Schema Blutstrommodell | 32 |
| 3.1 | Messwertaufnahme | 34 |
| 3.2 | Modellbildung und Validierung | 35 |
| 3.3 | Schematischer Sensoraufbau | 37 |
| 3.4 | Spektrum Sensorsystem 1 | 39 |
| 3.5 | Spektrum Sensorsystem 2 | 39 |
| 3.6 | Development Board mit cHb-Sensor | 40 |
| 3.7 | Messplatzaufbau Rohdatenerfassung | 42 |
| 3.8 | Typisches Manöver eines MetHb-Versuchs an der UCSF | 43 |
| 3.9 | Exemplarisches Manöver eines Tierversuchs | 44 |
| 3.10 | Sensorapplikation am Schwein | 44 |
| 3.11 | Synthetische Signale des optischen Schichtmodells | 45 |
| 3.12 | Absorptionsspektrum HbO ₂ , HHb und Wasser | 46 |
| 3.13 | Absorptionsspektrum HbO ₂ , HHb und Wasser für verschiedene Hämoglobinkonzentrationen | 46 |
| 3.14 | Generierte cHb-Signale: Verlauf der Features $R_{660/905}$ und $R_{805/1300}$ | 48 |
| 3.15 | Exemplarische Signale bei der Ableitungsmethode | 50 |
| 3.16 | Exemplarische Signale bei der Peak-Methode | 51 |
| 3.17 | Exemplarische Signale bei der Spektralmethode | 53 |
| 3.18 | Extraktion des SNR | 54 |
| 3.19 | Exemplarische Signale zur Verdeutlichung der MetHb-Differenzmethode | 58 |
| 4.1 | Verteilung cHb | 62 |
| 4.2 | Verteilung der Referenzwerte der Humanstudie an der UCSF | 63 |
| 4.3 | Verteilung der Referenzen der Tierversuche | 64 |
| 4.4 | Fehler der Feature-Extraktion mit synthetischen Signalen | 67 |
| 4.5 | Vergleich der Feature-Extraktion am Versuchstier | 69 |
| 4.6 | sO ₂ -R-Kurve der Tierversuche | 70 |
| 4.7 | Tierversuch Feature $R_{660/905}$ | 71 |

| | | |
|------|---|-----|
| 4.8 | Verschiedene Ratios aufgetragen gegen den cHb-Referenzwert | 73 |
| 4.9 | Regression auf das Feature $R_{805/1300}$ | 73 |
| 4.10 | Lineare Regression mit 20 Features | 74 |
| 4.11 | Lineare Regression mit 20 Features (quadratisch) | 74 |
| 4.12 | PLS-Regression mit 20 Features | 75 |
| 4.13 | PLS-Regression mit 20 Features (quadratisch) | 75 |
| 4.14 | Lineare Regression mit 20 Features (stepwise) | 75 |
| 4.15 | Reale und synthetische Features vs. cHb | 76 |
| 4.16 | Lineare Regression mit realen und synthetischen Features | 77 |
| 4.17 | sO ₂ -Evaluation mit MetHb, mit COHb | 79 |
| 4.18 | MetHb-Evaluation ohne Sauerstoffentsättigung | 80 |
| 4.19 | MetHb-Evaluation mit Sauerstoffentsättigung | 81 |
| 4.20 | MetHb-Evaluation ohne Sauerstoffentsättigung (lineare Regression) | 81 |
| 4.21 | MetHb-Evaluation mit Sauerstoffentsättigung (lineare Regression) | 82 |
| 4.22 | Features in Abhängigkeit des MetHb und sO ₂ | 85 |
| 4.23 | COHb-Abklingkurve | 86 |
| 4.24 | Features in Abhängigkeit des COHb und sO ₂ | 87 |
| 5.1 | Extinktionskoeffizienten und LED-Spektren | 100 |
| 5.2 | Extinktionskoeffizienten verschiedener Autoren um den isosbestischen Punkt bei 800 nm | 101 |
| 5.3 | cHb-Fehler in Abhängigkeit der Wellenlänge | 104 |
| 5.4 | cHb-Fehler in Abhängigkeit fehlerbehafteter Ratios | 105 |
| 5.5 | R-Kurven der Standard-Pulsoximetrie für die Ratios $R_{660/905}$ und $R_{635/905}$ | 106 |
| A.1 | Referenz Tierversuch 01 | 114 |
| A.2 | Referenz Tierversuch 02 | 114 |
| A.3 | Referenz Tierversuch 03 | 115 |
| A.4 | Referenz Tierversuch 04 | 115 |
| A.5 | Referenz Tierversuch 05 | 116 |
| A.6 | Referenz Tierversuch 06 | 116 |
| A.7 | Referenz Tierversuch 07 | 117 |
| A.8 | Referenz Tierversuch 08 | 117 |
| A.9 | Referenz Tierversuch 09 | 118 |
| A.10 | Referenz Tierversuch 10 | 118 |
| A.11 | Referenz Tierversuch 11 | 119 |
| A.12 | Referenz Tierversuch 12 | 119 |
| A.13 | Referenz Tierversuch 13 | 120 |
| A.14 | Referenz Tierversuch 14 | 120 |
| A.15 | Referenz Tierversuch 15 | 121 |
| A.16 | Referenz Tierversuch 16 | 121 |
| A.17 | Referenz Tierversuch 17 | 122 |
| A.18 | Referenz Tierversuch 18 | 122 |
| A.19 | Bland-Altman cHb ABL 625 vs. ABL 800 | 123 |
| A.20 | Bland-Altman cHb Rapid Point 500 vs. ABL 625 | 123 |

| | |
|--|-----|
| A.21 Bland-Altman cHb Rapid Point 500 vs. ABL 800 | 124 |
| A.22 Bland-Altman sO ₂ ABL 625 vs. ABL 800 | 124 |
| A.23 Bland-Altman sO ₂ Rapid Point 500 vs. ABL 625 | 125 |
| A.24 Bland-Altman sO ₂ Rapid Point 500 vs. ABL 800 | 125 |
| A.25 Bland-Altman MetHb ABL 625 vs. ABL 800 | 126 |
| A.26 Bland-Altman MetHb Rapid Point 500 vs. ABL 625 | 126 |
| A.27 Bland-Altman MetHb Rapid Point 500 vs. ABL 800 | 127 |
| A.28 Bland-Altman COHb ABL 625 vs. ABL 800 | 127 |
| A.29 Bland-Altman COHb Rapid Point 500 vs. ABL 625 | 128 |
| A.30 Bland-Altman COHb Rapid Point 500 vs. ABL 800 | 128 |
| A.31 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/635}$ | 130 |
| A.32 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/805}$ | 130 |
| A.33 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/970}$ | 130 |
| A.34 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/760}$ | 131 |
| A.35 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/905}$ | 131 |
| A.36 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/518}$ | 131 |
| A.37 Tierversuch Feature Ratio $R_{660/587}$ | 132 |
| A.38 Tierversuch Feature Ratio $R_{635/805}$ | 132 |
| A.39 Tierversuch Feature Ratio $R_{635/970}$ | 132 |
| A.40 Tierversuch Feature Ratio $R_{635/760}$ | 133 |
| A.41 Tierversuch Feature Ratio $R_{635/905}$ | 133 |
| A.42 Tierversuch Feature Ratio $R_{635/518}$ | 133 |
| A.43 Tierversuch Feature Ratio $R_{635/587}$ | 134 |
| A.44 Tierversuch Feature Ratio $R_{805/970}$ | 134 |
| A.45 Tierversuch Feature Ratio $R_{805/760}$ | 134 |
| A.46 Tierversuch Feature Ratio $R_{805/905}$ | 135 |
| A.47 Tierversuch Feature Ratio $R_{805/518}$ | 135 |
| A.48 Tierversuch Feature Ratio $R_{805/587}$ | 135 |
| A.49 Tierversuch Feature Ratio $R_{970/760}$ | 136 |
| A.50 Tierversuch Feature Ratio $R_{970/905}$ | 136 |
| A.51 Tierversuch Feature Ratio $R_{970/518}$ | 136 |
| A.52 Tierversuch Feature Ratio $R_{970/587}$ | 137 |
| A.53 Tierversuch Feature Ratio $R_{760/905}$ | 137 |
| A.54 Tierversuch Feature Ratio $R_{760/518}$ | 137 |
| A.55 Tierversuch Feature Ratio $R_{760/587}$ | 138 |
| A.56 Tierversuch Feature Ratio $R_{905/518}$ | 138 |
| A.57 Tierversuch Feature Ratio $R_{905/587}$ | 138 |
| A.58 Tierversuch Feature Ratio $R_{518/587}$ | 139 |
| A.59 Exemplarischer Bland-Altman-Plot | 141 |
| A.60 sO ₂ -Evaluation ohne MetHb, ohne COHb | 143 |
| A.61 sO ₂ -Evaluation mit MetHb, ohne COHb | 143 |
| A.62 sO ₂ -Evaluation mit COHb, ohne MetHb | 144 |
| A.63 sO ₂ -Evaluation mit MetHb und COHb | 144 |
| A.64 MetHb-Evaluation ohne sO ₂ -Entsättigung und COHb | 145 |
| A.65 MetHb-Evaluation mit sO ₂ -Entsättigung, ohne COHb | 145 |

| | |
|--|-----|
| A.66 MetHb-Evaluation mit COHb, ohne sO ₂ -Entsättigung | 146 |
| A.67 MetHb-Evaluation mit sO ₂ -Entsättigung und COHb | 146 |
| A.68 COHb-Evaluation ohne sO ₂ -Entsättigung und MetHb | 147 |
| A.69 COHb-Evaluation mit sO ₂ -Entsättigung, ohne MetHb | 147 |
| A.70 COHb-Evaluation mit MetHb, ohne sO ₂ -Entsättigung | 148 |
| A.71 COHb-Evaluation mit sO ₂ -Entsättigung und MetHb | 148 |
| A.72 Normalisierte Spektren eines Masimo Sensors „R1 25L“ | 149 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------|---|-----|
| 2.1 | Begriffe zum Sauerstofftransport | 17 |
| 2.2 | CO-Konzentrationen und Symptome | 19 |
| 3.1 | Sensorsystem: Verwendete Wellenlängen der beiden Sensorsysteme | 38 |
| 4.1 | Verteilung der Hämoglobinreferenzwerte | 62 |
| 4.2 | Referenzwerte der MetHb-Konzentrationen bei der Datenerhebung der Humanstudie | 63 |
| 4.3 | Zusammenfassung der BGA-Referenzwerte der Tierversuche | 64 |
| 4.4 | cHb-Referenzwerte der Tierversuche | 65 |
| 4.5 | BGA-Geräte-Vergleich | 66 |
| 4.6 | Verifizierung der Feature-Extraktion mit synthetischen Signalen | 68 |
| 4.7 | Verifizierung der Feature-Extraktion mit realen Signalen | 69 |
| 4.8 | Vergleich der Algorithmen mit Bland-Altman-Statistik | 70 |
| 4.9 | sO ₂ ohne Existenz von MetHb bzw. COHb | 78 |
| 4.10 | sO ₂ mit Existenz von MetHb, ohne Existenz von COHb | 78 |
| 4.11 | sO ₂ mit Existenz von COHb, ohne Existenz von MetHb | 78 |
| 4.12 | sO ₂ mit Existenz von MetHb und COHb | 79 |
| 4.13 | Bland-Altman-Statistik zur MetHb-Bestimmung der UCSF-Daten | 80 |
| 4.14 | MetHb ohne Variation von sO ₂ bzw. Existenz von COHb | 83 |
| 4.15 | MetHb mit paralleler Variation von sO ₂ , ohne Existenz von COHb | 83 |
| 4.16 | MetHb mit paralleler Variation von COHb, ohne Variation von sO ₂ | 83 |
| 4.17 | MetHb mit paralleler Variation von sO ₂ und COHb | 84 |
| 4.18 | COHb ohne Variation von sO ₂ , ohne Existenz von MetHb | 85 |
| 4.19 | COHb mit paralleler Variation von sO ₂ , ohne Existenz von MetHb | 85 |
| 4.20 | COHb mit paralleler Variation von MetHb, ohne Variation von sO ₂ | 85 |
| 4.21 | COHb mit paralleler Variation von sO ₂ und MetHb | 86 |
| A.1 | Spektroskopisch bestimmte Wellenlängen eines Masimo-Sensors „R1 25L“ | 149 |

Präliminarien

Dezimaltrennzeichen

In dieser Arbeit wird fortwährend der Punkt „.“, wie auch im englischen Sprachraum üblich als Dezimaltrennzeichen genutzt, beispielsweise 0.13 mm anstatt wie im deutschen allgemein üblich 0,13 mm.

Geschlechtergerechte Sprache

Wenn möglich, wird in dieser Arbeit eine geschlechtsneutrale Sprache genutzt. Ist dies aus Gründen der Lesbarkeit nicht möglich, sei dennoch kein spezifisches Geschlecht zu bevorzugen.

SI-Einheiten

Wenn möglich, werden stets SI-Einheiten genutzt. Im Einzelfall wird davon abgewichen, falls im medizinischen Umfeld die entsprechende Einheit gebräuchlicher ist. Beispielsweise wird der Druck hier oft in mm Hg anstatt in kPa angegeben. Die Hämoglobinkonzentration (cHb) wird in dieser Arbeit in g/dl, anstatt in mmol/l ausgewiesen. Dabei entspricht:

$$\begin{array}{llll} \text{Druck } P : & & 1 \text{ mm Hg} & = 133.322 \text{ Pa} = 1.33322 \text{ mbar} \\ \text{Hämoglobinkonzentration } cHb : & & 1 \text{ g/dl} & = 0.6206 \text{ mmol/l} \end{array} \quad (1)$$

Dimensions-/einheitenlose Größen werden durch „[1]“ kenntlich gemacht.

Begrifflichkeiten

Die Begriffe Referenzgröße, Referenzwert, Zielgröße und Target werden in dieser Arbeit synonym genutzt. Mit ihnen ist jeweils ein bestimmter Blutparameter, z. B. die Hämoglobinkonzentration (cHb), gemeint, der invasiv mittels Blutgasanalyse (BGA) bestimmt wurde.

Ebenfalls synonym werden die Begriffe Merkmale und Features genutzt. Darunter wird eine charakteristische Kennzahl bzw. eine statistische Größe verstanden, die durch verschiedene Verfahren aus einem Rohsignal, hier hauptsächlich aus dem Photoplethysmogramm (PPG), berechnet wird.

Als Algorithmus wird eine Berechnungsvorschrift bzw. ein Rechenverfahren oder ein bestimmter Programmablauf bezeichnet.

Die Begriffe AC-Anteil und DC-Anteil sind aus der Elektrotechnik abgeleitet und bezeichnen den variablen Anteil der Transmission (T) eines Photoplethysmogramms (PPG) bzw. den konstanten Gleichanteil.

$$\begin{array}{ll} AC & = T_{\max} - T_{\min} \\ DC & = \frac{1}{2} (T_{\max} + T_{\min}) \end{array} \quad (2)$$

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Motivation

Im menschlichen Körper stellt das Blut eine der wichtigsten Organeinheiten dar. Seine Existenz und Funktion sind für einen lebenden Organismus unabdingbar. Eine der Hauptaufgaben des Blutes ist die Versorgung des gesamten Organismus mit Nährstoffen und Sauerstoff (O_2) sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten wie z. B. Kohlenstoffdioxid (CO_2). Für den Sauerstofftransport sind im Blut die Erythrozyten verantwortlich. Diese bestehen zu ca. 90 % aus Hämoglobin. Hämoglobin ist ein eisenhaltiger sauerstoffbindender Proteinkomplex, welcher den Erythrozyten aufgrund seiner Farbe auch den Namen *rote* Blutkörperchen gibt.

Zur Beurteilung der respiratorischen und metabolischen Funktion werden in der Medizin entsprechende Blutparameter herangezogen. In Bezug auf respiratorische Störungen sind u. a. die Sauerstoffkonzentration, die sich als Verhältnis von oxygeniertem zur Gesamtmenge des Hämoglobins definiert, aber auch die Hämoglobinkonzentration im Blut interessant. Metabolische Veränderungen können u. a. anhand des pH-Wertes und des Base Excess (BE) evaluiert werden.

Im klinischen Alltag findet sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine engmaschige Kontrolle der Blutparameter statt, die prä-, intra- und postoperativ durchgeführt werden. Aktuell findet die klinische Bestimmung umfassender Parameter vorwiegend mit der Blutgasanalyse (BGA) statt. Diese gibt aufgrund ihrer Verfügbarkeit am Krankenbett als POCT (Point of Care Testing) schnell und umfassend Auskunft über diverse Blutgase und Blutparameter. So bestimmt die BGA u. a. auch die Sauerstoffsättigung (sO_2) und die Hämoglobinkonzentration (cHb) im Blut. Eine alternative Methode zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration stellt die mikroskopische und photometrische Bestimmung mittels eines sogenannten Blutbildes dar. Diese ist nicht am Patientenbett verfügbar und somit alleine aufgrund von Transportwegen langsamer. Beiden Methoden ist gemeinsam, dass sie zwar sehr genau, aber immer invasiv sind, da eine Blutprobe gewonnen werden muss. Da das POCT mittels BGA mindestens zwei Minuten dauert, ist dieses nicht für eine kontinuierliche Überwachung geeignet. Des Weiteren entnimmt man bei regelmäßigem Kontrollbedarf eine nicht unerhebliche Blutmenge und erzeugt damit einen Hämoglobinabfall, der nur der Methode und nicht dem Krankheitsbild geschuldet ist.

Daher gab es schon immer einen Bedarf für schnelle, nichtinvasive Methoden. Diese Lücke wird hinsichtlich der Bestimmung der Sauerstoffkonzentration im Blut von der Pulsoximetrie gefüllt, welche die funktionelle Sauerstoffsättigung (S_pO_2) angibt. Seit den 90er Jahren hat die Pulsoximetrie ihren festen Platz im klinischen Alltag. Die Pulsoximetrie bestimmt daneben auch weitere cardio-/respiratorische Parameter. So können auch die Herzrate und die Durchblutung am Applikationsort (Perfusion) sowie optional auch die Atemfrequenz des Patienten ermittelt werden.

Pulsoximetermodule werden standardmäßig in Überwachungsmonitore integriert. Somit liegt der damit bestimmte Parameter S_pO_2 , welcher der arteriellen Sauerstoffsättigung (S_aO_2) weitgehend entspricht, parallel als eigener Kanal zu EKG und Blutdruckmessungen vor. Die Messung insbesondere der Sauerstoffkonzentration funktioniert dabei im Allgemeinen sehr genau, weshalb es der Pulsoximetrie gelang, sich als fester Bestandteil der nichtinvasiven Diagnostik zu etablieren. Somit wird sie bereits im Rettungsdienst präklinisch und in allen Bereichen des Krankenhauses eingesetzt.

Neben der Sauerstoffkonzentration gibt es auch Bedarf zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration und der dysfunktionalen Hämoglobinderivate, wobei letztere im Gegensatz zu den funktionalen Derivaten nicht am Sauerstofftransport beteiligt sind. Zu den nichtfunktionalen Derivaten zählen vor allem Methämoglobin (MetHb) und Carboxyhämoglobin (COHb). Erhöhte MetHb-Konzentrationen können u. a. als Nebenwirkung von Medikamenten entstehen. Eine erhöhte COHb-Konzentration tritt vorwiegend im Rahmen einer Rauchgasvergiftung auf. Diese entsteht durch Inhalation von Kohlenstoffmonoxid (CO), der bei unvollständigen Verbrennungsvorgängen entsteht. Diese beide Parameter (MetHb und COHb) lassen sich aber bisher nur invasiv hinreichend genau diagnostizieren. Des Weiteren verfälscht eine erhöhte MetHb- bzw. COHb-Konzentration die pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung.

Die schnelle präklinische Bestimmung von MetHb und COHb stellt somit immer noch ein Problem dar. Im klinischen Bereich erfolgt diese Bestimmung der Blutparameter hauptsächlich invasiv mittels Blutgasanalyse. Eine frühzeitige Bestimmung der MetHb- bzw. COHb-Konzentrationen und eine damit verbundene Diagnose von Intoxikationen sorgt für einen zügigen Therapiebeginn und ermöglicht engmaschige Verlaufskontrollen.

Daher ergibt sich die Notwendigkeit einer nichtinvasiven, schnellen und genauen Diagnose, die auch im mobilen Umfeld, z. B. im Rettungsdienst, von enormem Vorteil ist. Auch besteht der Bedarf einer kontinuierlichen Überwachung, die mittels einer BGA nicht möglich ist. Jedoch existiert bei der Bestimmung der Parameter MetHb und COHb, aber auch bei den Parametern sO_2 und cHb noch Forschungsbedarf, da deren nichtinvasive Messmethoden heute noch nicht den klinischen Anforderungen entsprechen. Daher widmet sich diese Arbeit der nichtinvasiven Bestimmung der Blutparameter cHb, sO_2 , MetHb und COHb.

1.2 Historie

Vor über 80 Jahren hat der deutsche Arzt MATTHES [Mat35] an der Universität zu Leipzig die nichtinvasive Bestimmung der Sauerstoffsättigung erforscht und ein Messgerät beschrieben, das diese am Ohr misst.

Im Auftrag der US Air Force wurde die Arbeit an einem Messgerät zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung weiter vorangetrieben. MILLIKAN [Mil42] prägte hier den Begriff *Oximeter* und war in der Lage, mit seinem Gerät, das grüne und rote Farbfilter verwendete, die Sauerstoffsättigung für damalige Verhältnisse sehr gut zu quantifizieren.

Größeren praktischen Nutzen erfuhr das Messprinzip 1974, als der Japaner TAKUO AOYAGI mit der Nutzung der Pulsation in den Blutgefäßen die Oximetrie zur *Pulsoximetrie* erweiterte. SEVERINGHAUS [SH87] beschreibt, wie es mit den Erkenntnissen von AOYAGI

und der Firma Nihon Kohden Corporation gelang, die ersten portablen Pulsoximeter zu entwickeln. Die Firmen Nellcor und Ohmeda brachten Anfang der 1980er handliche Klebesensoren auf den Markt, die sich die Fortschritte der LED-Technik zunutze machten.

Ab 1990 empfahl die American Society of Anesthesiologists (ASA) [Che90] die Puls-oximetrie als Standard für das intraoperative Monitoring. Dies führte weltweit zu einer Vielzahl an Firmen, die Pulsoximeter entwickeln. Heute werden Pulsoximeter standardmäßig als eigener Messkanal neben dem EKG in Patientenmonitoren integriert und gehören sowohl im klinischen Alltag, wie auch im Rettungsdienst zur Routineüberwachung [Wuk+88]. Ende der 1990er Jahre entwickelte sich die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität zu Lübeck zu Europas führendem Referenzzentrum zur Kalibrierung und Validierung von Pulsoximetern [Sch03; Mat+01].

Heute stellen die Toleranz gegen Störeinflüsse eine Hauptanforderung neben der eigentlichen Messgenauigkeit dar, um u. a. eine störend hohe Fehlalarmquote [Niz+15; MJF16] zu reduzieren. Problematische Störeinflüsse entstehen z. B. bei Bewegung, insbesondere in Kombination mit Minderdurchblutung [Bar02]. Inzwischen sind die Pulsoximeter im klinischen Alltag derart integriert, dass sie auch zur Überwachung von Neonaten herangezogen werden, u. a. um kritische angeborene Herzfehler zu erkennen [Kem+11]. Auch der elektromechanische Aufbau hat sich insoweit weiterentwickelt, dass Pulsoximeter inzwischen in Magnetresonanztomographen eingesetzt werden können. Jedoch gibt es noch Forschungsbedarf, da eine gegenseitige Beeinflussung stattfinden kann [Hri+18].

Die konventionelle Pulsoximetrie bestimmt die Sauerstoffsättigung und lässt dabei die dysfunktionalen Blutderivate MetHb und COHb außer Acht. 1968 wurde von MALEFANT [Mal+68] ein spektroskopisches Verfahren mit drei Wellenlängen vorgestellt, dass die drei Parameter cHb, sO₂ und COHb bestimmt. Jedoch wurde hierfür noch eine invasiv entnommene Blutprobe benötigt. Erste gebrauchstaugliche nichtinvasive Verfahren zur Bestimmung des cHb wurden Anfang der 2000er von KINOSHITA [Kin+02], NOIRI [Noi+05] und SUZAKI [Suz+06] vorgestellt. Zur gleichen Zeit präsentierte die Firma Masimo erste Geräte zur nichtinvasiven Bestimmung von MetHb und COHb [Bar+06]. Diese Pulsoximeter arbeiten mit bis zu zwölf Wellenlängen [BB08].

1.3 Stand der Forschung zur invasiven und nichtinvasiven Blutparameterbestimmung

Dieses Kapitel erläutert kurz die gebräuchlichen und im klinischen Umfeld eingesetzten, invasiven Verfahren zur Bestimmung der Blutparameter cHb, sO₂, MetHb und COHb. Die in dieser Arbeit genutzte Blutgasanalyse wird als Referenzverfahren im Folgenden vorgestellt. Daneben gibt es weitere Verfahren zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration, die ebenfalls kurz besprochen werden. Daran schließt sich die Darstellung der nichtinvasiven Verfahren zur Blutparameterbestimmung an.

Da das in dieser Arbeit angewandte Verfahren sich von der Pulsoximetrie ableitet, wird hauptsächlich auf diese Verfahren eingegangen. Die Pulsoximetrie ist inzwischen ein breites Feld, sodass es verschiedene Aspekte zur Vertiefung gibt. So befassen sich z. B. Forschungsgruppen ausschließlich mit Algorithmen zu bewegungstoleranten Verfahren oder aber mit dem Hardware-Aufbau, beispielsweise zur Verwendung eines Pulsoximeters

während Magnetresonanztomographie (MRT). Daher wird hier nur ein kleiner Ausschnitt dargestellt, der sich auf die Bestimmung multipler Blutparameter beschränkt.

1.3.1 Invasive Referenzverfahren

Den invasiven Verfahren ist gemeinsam, dass stets eine Blutprobe entnommen und dem jeweiligen Analysegerät zugeführt werden muss. Dabei ist je nach klinischer Aussagekraft eine arterielle oder venöse Blutprobe zu wählen.

Blutgasanalyse

Die Grundlagen der Blutgasanalyse (BGA) wurden von dem amerikanischen Mediziner SEVERINGHAUS und dem dänischen Physiologen und Laborchemiker ASTRUP zusammen mit der dänischen Firma für Laborgerätetechnik Radiometer in den 1960er Jahren entwickelt [SAM98; Sev02]. Die BGA ist, wie der Name impliziert, u. a. ein Verfahren zur Bestimmung der Gase im Blut. Es werden die Partialdrücke von Sauerstoff (P_aO_2) und Kohlenstoffdioxid (P_aCO_2) sowie Informationen zum Säure-Basen-Haushalt, z. B. pH-Wert und Base Excess (BE), bestimmt. Daneben werden auch die Konzentrationen der funktionalen und dysfunktionalen Hämoglobinderivate sowie die Gesamthämoglobinkonzentration bestimmt. Zur Bestimmung der Konzentration von Hämoglobin und der Derivate Oxyhämoglobin (HbO_2), Desoxyhämoglobin (HHb), Methämoglobin (MetHb) und Carboxyhämoglobin (COHb) findet eine spektralphotometrische Messung statt. Der vorwiegend genutzte Wellenlängenbereich liegt zwischen 480 nm und 670 nm. Für eine BGA-Messung wird eine Blutprobe entnommen und dem BGA-Gerät zugeführt. Die eigentliche Messung im BGA-Gerät benötigt ca. 30 Sekunden, sodass man inklusive Blutentnahme auf wenige Minuten Messzeit kommt. Bei der Blutprobe ist zudem klinisch relevant, ob diese aus arteriellem oder venösem Blut stammt, da die berechneten Parameter dann ebenfalls nur Auskunft entweder über das arterielle oder das venöse Blut geben können. Häufig sind die Parameter des arteriellen Bluts von Interesse, wenngleich die arterielle Blutentnahme einen riskanteren Eingriff bedeutet, als eine Vene zu punktieren. So ist das Risiko einer Komplikation wie z. B. einer Durchblutungsstörung aufgrund eines Thrombus bei einer arteriellen Punktion größer als bei einer venösen. Die BGA ist eines der wichtigsten POCT-Verfahren und stellt einen der häufigsten Tests auf Intensivstationen dar. Neben den genannten Parametern werden von modernen BGA-Geräten weitere für die Klinik relevante Blutwerte, z. B. Elektrolyte, ermittelt [Sig+88].

Die Genauigkeit der BGA wurde vielfältig in der Literatur [RPH02; Geh+07; Joh+93] untersucht und als hinreichend genau eingestuft, sodass sie demnach als POCT-Verfahren genutzt werden kann.

Mikroskopische und photometrische Bestimmung des Blutbildes (Hämogramm)

Das Blutbild gibt einen umfassenden Überblick über die zellulären Bestandteile des Blutes. Zu diesen zählen, wie auch bei der BGA, u. a. die Konzentration des Hämoglobins. Jedoch ist eine Bestimmung des Blutbildes aufwendiger als eine BGA, da teils manuell mikroskopisch einzelne Zellen in einer Zählkammer gezählt werden müssen. Eine automatische Quantifizierung wird mit einem Coulter-Zähler durchgeführt. Der amerikanische Ingenieur

COULTER entwickelte ein Messprinzip [Rob13], bei dem die Anzahl der Partikel in einer elektrisch leitfähigen Lösung bestimmt werden. Eine Voraussetzung für dieses Messprinzip ist, dass sich die elektrische Leitfähigkeit der zu zählenden Partikel von der der Lösung unterscheidet [Cou53]. 1953 wurde der Coulter-Zähler zum Patent angemeldet und die Relevanz des Messverfahrens umgehend bestätigt [BSW56], sodass nur in Ausnahmefällen noch eine manuelle Auszählung stattfinden muss.

Die Hämoglobinkonzentration wird mit einem Hämoglobinometer bestimmt. Dazu wird nach Lyse der Erythrozyten diese Lösung in einer Küvette spektroskopisch untersucht.

BRUEGEL et al. [Bru+15] und MEINTKER et al. [Mei+13] verglichen diverse automatische Hämatologie-Analysesysteme. Hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration konnte eine hohe geräteübergreifende Messgenauigkeit nachgewiesen werden.

Portable spektroskopische Verfahren

Portable Hand- und Tischgeräte zur Hämoglobinbestimmung ergänzen den Markt neben den teuren und stationären BGA-Geräten. Diese Gruppe an Geräten arbeitet ebenfalls mit einem Photospektrometer, ist jedoch häufig auf einen alleinigen Parameter ausgelegt. So bestimmen z. B. die Geräte HemoCue der Radiometer Medical ApS Group und Hemo Control der EKF Diagnostics Holdings plc ausschließlich die Hämoglobinkonzentration und geben keine weiteren Blutparameter aus. Typischerweise wird eine kapillare Blutprobe aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen in einer Küvette dem Gerät zur Analyse zugeführt. Vorteil gegenüber der BGA ist die deutlich geringere Baugröße und die benötigte Blutmenge, da ein Tropfen ausreichend ist.

Bei dem Gerät HemoCue wird eine Mikroküvette mit einem Volumen von ca. 10 µl und einer Dicke von 0.13 mm zwischen den parallelen Flächen des optischen Fensters genutzt [SFL86]. Nach Reaktion mit den trockenen Reagenzien Natriumnitrit und Natriumazid wird die optische Absorption der Probe bei 565 nm und 880 nm bestimmt und aus diesen die Hämoglobinkonzentration binnen 45 Sekunden berechnet [HBS94]. Das System von EKF arbeitet vergleichbar.

Die Messgenauigkeit des HemoCue-Systems wurde in diversen Studien überprüft [Geh+02; Nkr+11] und zur Nutzung als POCT bestätigt, gleiches gilt für das System HemoControl von EKF [Avc+18]. Jedoch gibt es auch Untersuchungen, dass die Blutentnahme an der Fingerbeere nicht immer zu reproduzierbaren Ergebnissen führt [Pat+13].

Cyanmethämoglobin-Methode zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration

Bei der Cyanmethämoglobin-Methode [ZK60; ZK62], die als Referenzmethode Verwendung findet [Ver87; Zwa+96], werden die Eisenionen (Fe^{2+}) des Hämoglobins mittels Kaliumhexacyanidoferrat(III)¹ zu dreiwertigem Eisen (Fe^{3+}) oxidiert. Das so entstandene Cyanmethämoglobin (CNMetHb) wird bei einer Wellenlänge von 540 nm photospektroskopisch untersucht. Aus der Absorption lässt sich dann die Hämoglobinkonzentration bestimmen.

¹Das Salz Kaliumhexacyanidoferrat(III) ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), auch rotes Blutlaugensalz genannt, wird als Oxidationsmittel eingesetzt.

Eine DIN-Norm [DIN10] beschreibt ausführlich die exakte Anwendung der Cyanmethämoglobin-Methode, die als genaue Referenzmethode zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration empfohlen ist. Die Anwendung dieses Verfahrens ist jedoch im Vergleich zur BGA ungleich komplexer und zeitaufwendiger, sodass in der Praxis häufig auf die BGA zurückgegriffen wird.

1.3.2 Nichtinvasive Verfahren

Im Folgenden werden verschiedene nichtinvasive Verfahren zur Bestimmung von Blutparametern vorgestellt, deren klinischer Stellenwert und Messgenauigkeit sich in den nächsten Jahren noch zeigen muss. Bezogen auf die Hämoglobinkonzentration wäre insbesondere im unteren Grenzbereich eine hohe Genauigkeit wünschenswert, bei einer kontinuierlichen Messung ist hingegen der Trend oftmals wichtiger als ein Absolutwert.

Nichtinvasive Bestimmung der Hämoglobinkonzentration

Eines der wichtigsten nichtinvasiven Verfahren zur Bestimmung von Blutgasen stellt die Pulsoximetrie dar. Diese ermittelt die Sauerstoffsättigung des Blutes aus dem optischen Absorptionsverhalten verschiedener Wellenlängen nach dem Gesetz von LAMBERT-BEER. Diese wird im nächsten Abschnitt und das zugrundeliegende Prinzip in Abschnitt 2.3 genauer beschrieben. Zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration bietet sich durch Nutzung weiterer Wellenlängen das Prinzip der Pulsoximetrie an. Zurzeit gibt es hauptsächlich zwei kommerzielle Produkte auf dem Markt: von der Firma Masimo (USA) die Rainbow SET Technology, die in verschiedenen Geräten ausgeführt werden kann und von der Firma OrSense (Israel) das NB-200-System. Bei der Rainbow SET Technology werden bis zu zwölf verschiedene Wellenlängen in einem Sensor genutzt, bei der herkömmlichen Pulsoximetrie werden lediglich zwei genutzt. Das Gerät von OrSense arbeitet mit Occlusion Spectroscopy, welche von AMIR et al. [Ami+07] und FINE et al. [FFS01; FS03] detailliert vorgestellt wurde. Das System verwendet zehn verschiedenen Wellenlängen. Der Sensor wird am Daumen des Patienten angelegt. Während der Messung wird mittels Luftkissen eine kurzzeitige Unterbrechung des Blutflusses bzw. ein Verschluss der Blutgefäße erzeugt. Durch diese Okklusion soll ein Transmissionssignal, das eine vielfach höhere Amplitude als ein herkömmliches Pulssignal bietet, generiert werden. Dieses System kann neben der Hämoglobinkonzentration auch die Glukosekonzentration bestimmen.

Im Vorfeld der Versuche dieser Arbeit wurde das System Radical-7 von Masimo [Mas12] näher untersucht und die Wellenlängen eines handelsüblichen Sensors vom Typ „R1 25L“ mit einem Spektrometer vermessen. Die Vermessung fand analog zur Beschreibung wie in Abschnitt 3.2 statt. Die Vermessung ergab, dass in dem Sensor die folgenden Wellenlängen² verwendet werden: 645 nm, 660 nm, 725 nm, 805 nm, 905 nm, 1 170 nm und 1 300 nm. Im Anhang A.5 stellt Tabelle A.1 die Wellenlängen des vermessenen Sensors und Abbildung A.72 das zugehörige Spektrum dar.

²Daten bereitgestellt von bluepoint MEDICAL GmbH & Co. KG. Da lediglich ein einzelner Sensor vermessen wurde und LEDs typischerweise Streuungen unterliegen, können die wahren Wellenlängen geringfügig abweichen.

Diverse Studien haben die Messgenauigkeit dieser Systeme hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration untersucht. VOS et al. [Vos+12] wiesen eine „moderate Korrelation“ des Systems Masimo Radical 7, das die Rainbow SET Technology verwendet, zum Laborstandard aus. SKELTON et al. [Ske+12] geben einen Bias von -1.09 g/dl für das System von Masimo an. In der Studie von PARK et al. [Par+12] wird empfohlen, den Masimo Monitor während Operationen an Kindern lediglich als Trendinformation zu nutzen. BAULIG et al. [Bau+15] bemängeln, neben dem Bias von -0.6 g/dl, die große Streuung, die sich als Limit of Agreement (LOA) mit -3.0 g/dl bis +1.9 g/dl nach Bland-Altman³ darstellt. In der Studie von WELKER et al. [Wel+18] wird die Messgenauigkeit des Masimo Systems mit einem Bias von 0.8 g/dl und die Limits of Agreement nach Bland-Altman mit -2.3 g/dl und +3.9 g/dl angegeben. WITTENMEIER et al. [Wit+18] haben das System an Neonaten getestet und einen Root Mean Square Error (RMSE) von 1.9 g/dl, einen Bias von -1.2 g/dl sowie LOA von -4.3 g/dl und +2 g/dl festgestellt. ADEL et al. [Ade+18] untersuchten das Masimo-System während verschiedener Volumen- und Perfusionszustände. Sie konnten keinen nennenswerten Bias feststellen, bemängelten jedoch einen LOA von ± 1.3 g/dl. Die Arbeitsgruppe um MURPHY [MO18] zeigte, dass das System unabhängig von der Hautpigmentierung einsetzbar ist. Die Limits of Agreement wurden jedoch mit -1.0 g/dl bis 4.3 g/dl ebenso bemängelt.

Weitere Studien [Iso+12; Cro+12; RGM13; Kim+14; Rai12; Fag+17; LMS18; Ran+18] bestätigen ebenso, dass die Messgenauigkeit der nichtinvasiv bestimmten Hämoglobinkonzentration und damit der Einsatz im klinischen Alltag umstritten ist. Im Review von DIETZEL et al. [Die+19] wurden Studien der letzten zehn Jahre zusammengefasst. Dort wurde bestätigt, dass es keine nennenswerte Verbesserung bezüglich der Genauigkeit von nichtinvasiven Systemen gab.

Neben der Photospektroskopie als Verfahren kann auch eine optoakustische Spektroskopie [Pet+05] genutzt werden. Dazu wird mit einem gepulsten Laser Energie in das Gewebe eingebracht, welches sich aufgrund von Temperaturänderung ausdehnt. Diese Ausdehnung kann mit einem Ultraschallsensor gemessen und damit auf die Hämoglobinkonzentration geschlossen werden. Bisher ist diese Technik jedoch klinisch nicht nutzbar [McM+08].

SARKAR et al. [Sar+17] nutzen Lichtwellenleiter, um mittels Weißlichtquelle das Reflexionsspektrum der Blutgefäße an der bulbären Konjunktiva im Auge zu bestimmen. Sie erreichten mit ihrer Methode Limits of Agreement nach Bland-Altman von -1.7 d/dl bis 1.9 g/dl. Diese Methode kann auch mit einer Smartphone-Kamera [DCG18] verwirklicht werden, um Anämien zu erkennen.

Es gibt auch Bestrebungen, eine Methode zu entwickeln, die unabhängig von der optischen Weglänge ist, wie sie das Absorptionsprinzip nach Lambert-Beer erfordert. WEGERICH und GEHRING stellen dazu ihre Forschung [WG18] zu einem Aufbau vor, der die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration unabhängig von der optischen Schichtdicke ermöglicht.

MANNINO et al. [Man+18] stellen eine Smartphone-App zur nichtinvasiven Anämieerkennung vor, welche ein Foto und zugehörige Metadaten auswertet. Es genügt ein Foto, welches die fünf Fingernagelbetten einer Hand abbildet, um mittels Farbanalyse auf

³BLAND und ALTMAN stellten 1983 eine Methode zum Vergleich zweier Messverfahren gegeneinander vor [AB83]. Dieses wird im Anhang A.3 näher ausgeführt.

die Hämoglobinkonzentration zu schließen. Es wird ein mittlerer Fehler von 0.97 g/dl und Limits of Agreement nach Bland-Altman von ± 2.4 g/dl angegeben. Auch WANG et al. nutzen die Smartphone-Kamera und eine zugehörige App „HemaApp“ [Wan+16]. Die Arbeitsgruppe erforschte zudem handelsübliche Smartphone-Lichtquellen als auch eine Eigenentwicklung. Dazu integrierten sie in ein Smartphone ein LED-Array, welches verschiedene Wellenlängen abdeckt. Es wird ein mittlerer Fehler von 1.26 g/dl und Limits of Agreement nach Bland-Altman von ± 2.5 g/dl erreicht. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen auch COLLINGS et al., die ebenfalls mit der Smartphone-Kamera arbeiten, jedoch Fotos der Bindehaut auswerten [Col+16]. Die Genauigkeit erfüllt allerdings noch keine klinischen Ansprüche zur Anämieerkennung.

Nichtinvasive Bestimmung der Sauerstoffsättigung S_pO_2

Die Pulsoximetrie zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung ist seit vielen Jahren als Standard im klinischen Alltag etabliert. Daher zielen aktuelle Forschungen zu einem Großteil auf die Performance unter erschwerten Bedingungen ab. BICKLER und FEINER vergleichen in diversen Studien [Kul+16; Lou+18] die Messgenauigkeit von auf dem Markt erhältlichen Pulsoximetern während einer Sauerstoffentsättigung. Dazu provozierten sie während der Versuche Bewegungen als Störeinflüsse. Es konnte gezeigt werden, dass die heutige Generation von Pulsoximetern Hypoxien auch unter erschwerten Bedingungen, wie dem Vorhandensein von Bewegungsartefakten, erkennen. Jedoch leidet noch immer die absolute Genauigkeit, wenn Störeinflüsse vorliegen.

Neuere Mehrwellenlängen-Systeme sind auch in der Lage, einen sogenannten Oxygen Reserve Index (ORI) zu bestimmen [SBP18]. Der ORI ist ein dimensionsloser Index, der die Oxygenierung im Bereich einer Hyperoxie (arterieller Sauerstoffpartialdruck PaO_2 100-200 mm Hg) widerspiegelt. Er gibt relative Änderungen des PaO_2 an [Szm+16] und wird vorwiegend bei Patienten genutzt, die zusätzlichen Sauerstoff erhalten.

Neben der reinen Transmissions-Photospektroskopie (siehe auch Abschnitt 2.3) nutzen immer mehr Geräte auch die Reflexions-Photospektroskopie [KHH98]. Dieses Feld ist neben der reinen Medizintechnik besonders im Gesundheitssportbereich angesiedelt. So gibt es diverse Smartwatches und Smartphones auf dem Markt, die auch die Sauerstoffsättigung und Herzrate bestimmen können. Es werden hier neben den klassischen Wellenlängen (660 nm und 905 nm) häufig auch Wellenlängen im Bereich zwischen 400 nm und 600 nm genutzt [Kar+12]. Konkret werden z. B. 525 nm (grün) und 595 nm (orange) genutzt [Alh+18]. Die Genauigkeit der in Smartphones integrierten Pulsoximeter ist jedoch noch nicht mit der herkömmlicher Pulsoximeter zu vergleichen [AMJ16; Tom+18].

Bestimmung der dysfunktionalen Hämoglobinderivate MetHb und COHb

Während bei der BGA die COHb-Konzentration bei 546 nm und 578 nm bestimmt wird [Klü09], nutzen die nichtinvasiven Verfahren mehrere Wellenlängen im Bereich von 630 nm bis 1300 nm zur Bestimmung der dysfunktionalen Hämoglobinderivate MetHb und COHb. Wellenlängen unter 600 nm werden vom Gewebe zu stark absorbiert und haben eine zu geringe Eindringtiefe für die Transmissions-Photospektroskopie. Die Masimo Rainbow SET Technology ist in der Lage, die Konzentration von MetHb und COHb nichtinvasiv zu

bestimmen [BB08] und nutzt dazu die Photospektroskopie. Die nichtinvasive Bestimmung des COHb ist stark mit dem Schweregrad einer CO-Vergiftung korreliert [Hul+17] und kann somit zur schnellen Diagnose genutzt werden.

Diverse Studien prüften die Messgenauigkeit dieses Systems zur Bestimmung der dysfunktionalen Hämoglobinderivate. Bezogen auf die COHb-Konzentration zeigen BARKER et al. [Bar+06], dass das System von Masimo mit einem Bias von -1.2 % und ± 2.2 % als Limits of Agreement nach Bland-Altman durchaus in der Lage ist, die COHb-Konzentration zu bestimmen. SUNER et al. [Sun+08] weisen mit -4.2 % einen deutlich größeren Bias aus und TOUGER et al. [Tou+10] kritisieren die hohen Limits of Agreement mit -11.6 % und +14.4 %, die ROTH et al. [Rot+11] mit -5.7 % und +10.4 % bestätigen. ZAOUTER und ZAVORSKY untersuchten in ihrer Studie [ZZ12] das Gerät Rad-57 der Firma Masimo hinsichtlich der Parameter MetHb und COHb. Es zeigte sich für den Parameter COHb ein Bias von -0.8 % und 4 % sowie -6 % als Limits of Agreement. FEINER und BICKLER untersuchten eine Abhängigkeit der COHb- zur MetHb-Konzentration bzw. zum S_pO_2 . Diese kritisierten [FBM10; Fei+13] die steigenden Messungenauigkeiten bei Sauerstoffsättigungen unterhalb 95 % und MetHb-Konzentrationen oberhalb von 15 %. Bezogen auf die MetHb-Konzentration wurde gezeigt [FB10], dass diese von der Rainbow SET Technology auch bei verminderter Sauerstoffsättigung mit akzeptabler Genauigkeit bestimmt werden kann.

ALDRICH stellt ein Verfahren zur Bestimmung der COHb-Konzentration vor, bei dem der Patient 100 % Sauerstoff einatmet [Ald02]. Auf diese Weise wird desoxygeniertes Hämoglobin in oxygeniertes umgewandelt. Unter der Voraussetzung, dass kein Methämoglobin vorliegt, gilt es lediglich zwischen oxygeniertem Hämoglobin und Carboxyhämoglobin zu unterscheiden. Übertragen gilt dieses Vorgehen zur Bestimmung der MetHb-Konzentration unter der Voraussetzung, dass kein COHb vorliegt.

Es stehen demzufolge verschiedene Methoden bereit, um die Blutparameter cHb, sO_2 , MetHb und COHb zu bestimmen, sowohl invasiv als auch nichtinvasiv. Bei den nichtinvasiven Verfahren gibt es jedoch Beschränkungen hinsichtlich der Messgenauigkeit. Ein weiteres Problem stellt auch die gegenseitige negative Beeinflussung der verschiedenen Parameter dar. Insbesondere äußert sich dies, wenn dysfunktionale Hämoglobinderivate in größerer Konzentration vorliegen. So kann es beispielsweise zu falschen MetHb-Werten kommen, wenn die Sauerstoffsättigung vermindert ist. Daher ergibt sich die Notwendigkeit der weiteren Forschung auf dem Gebiet der photospektroskopischen Blutparameterbestimmung, mit der sich diese Arbeit beschäftigt.

1.4 Vorgehensweise und Fragestellungen

Im Folgenden wird das grundsätzlich geplante Vorgehen dieser Arbeit näher beschrieben. Die Pulsoximetrie soll erweitert werden, um neben den funktionalen Blutderivaten HbO_2 und HHb auch die dysfunktionalen Blutderivate MetHb und COHb zu bestimmen. Die Methode der Pulsoximetrie bietet sich grundsätzlich als nichtinvasives Verfahren an. Die Gesamthämoglobinkonzentration cHb soll an dieser Stelle ebenfalls bestimmt werden.

Es ist geplant, aus aufgenommenen Photoplethysmogrammen (PPG) verschiedener Wellenlängen, Merkmale zu bestimmen – im Folgenden synonym auch Features genannt. Ausgehend von diesen soll auf die Zielgrößen geschlossen werden.

Dazu muss ein Sensor entworfen bzw. ein vorhandener Pulsoximetrie-Sensor erweitert werden. Grundsätzlich ergibt sich hier die Problematik, dass auf mehr als zwei Unbekannte geschlossen werden soll. Somit müssen auch mehr als zwei Wellenlängen in dem Sensor verwendet werden.

An dieser Stelle muss überlegt werden, welche Wellenlängen sinnvollerweise in dem Sensor zu nutzen sind. Dabei gilt es, diverse Randbedingungen zu bedenken. So sollten erstens die gewählten Wellenlängen sensitiv für einen Effekt hinsichtlich der zu untersuchenden Parameter sein. Zweitens sollte sich die Wahl der Wellenlängen an übrigen Randbedingungen des Gewebes orientieren und drittens muss eine Umsetzung in einem Sensor realisierbar sein. Neben den LEDs und deren Ansteuerung muss auch die Signalaufnahme bedacht werden. So sollten je nach Wahl der LED-Wellenlängen geeignete Photodetektoren zum Einsatz kommen. Schließlich gilt es, das Sensorsystem samt Sensor, Ansteuerung der LEDs und Auswertelektronik der Photodiode(n) abgestimmt zu entwerfen und zu betreiben.

Wenn das Sensorsystem betriebsbereit ist, müssen Daten erhoben werden, die einen Messeffekt der zu betrachtenden Parameter widerspiegeln. Bei den Daten müssen die diversen Blutparameter verändert werden. Dazu gilt es, zu überlegen, in welchen Bereichen die Parameter cHb, sO₂, MetHb und COHb variiert werden sollten. Da zu hohe MetHb- und COHb- oder zu niedrige cHb- und sO₂-Werte bei Humanversuchen ethisch nicht vertretbar sind, sollten Daten bei Tierversuchen erhoben werden.

Nach erfolgter Datenaufnahme muss die Analyse der erhobenen Daten erfolgen, die in Form von Photoplethysmogrammen verschiedener Wellenlängen vorliegen sollten. Hier gilt es, aus den Photoplethysmogrammen Features zu extrahieren, um mit diesen über Methoden der Regressionsanalyse auf die Zielparameter zu schließen. Dazu muss eine Feature-Extraktion entworfen werden, um ähnlich zur Pulsoximetrie, passende Merkmale zu berechnen. Die Feature-Extraktion gilt es, qualitativ hochwertig zu gestalten, sodass diese geringe Fehler aufweist und relativ robust gegen etwaige Störeinflüsse ist. Gleichzeitig sollte sie praktikabel und einfach in der Nutzbarkeit sein. Liegen Features vor, so müssen schließlich eine oder mehrere passende Regressionsmethoden gesucht werden, um auf die Zielparameter zu schließen.

Erfreulicherweise wurde das Sensorsystem von der Arbeitsgruppe für medizinische Sensorik des Instituts für Allgemeine Elektrotechnik der Universität Rostock zusammen mit dem Industriepartner bluepoint MEDICAL⁴ entworfen, entwickelt und dankenswerterweise für die Datenerhebung zur Verfügung gestellt. Auch die gesamten organisatorischen Aspekte der Datenerhebung führten die Arbeitsgruppe bzw. bluepoint MEDICAL durch. Ausgehend von dieser Basis konnten Messungen, Analysen und Entwicklungen dieser Arbeit durchgeführt werden.

Mit dieser geplanten Vorgehensweise sollen u. a. folgende wesentliche Fragestellungen im Verlauf der vorliegenden Arbeit geklärt werden:

⁴bluepoint MEDICAL GmbH & Co. KG, An der Trave 15, 23923 Selmsdorf

1. Kann das zur Verfügung gestellte Sensorsystem genutzt werden, um verschiedene Blutparameter (cHb , sO_2 , $MetHb$ und $COHb$) nichtinvasiv mit einem an die Puls-oximetrie angelehnten Verfahren zu messen? Dabei sollen signifikante Merkmale aus Plethysmogrammen bestimmt werden, um von diesen auf die Zielgröße zu schließen.
2. Kann mit dem Messsystem der Parameter cHb nichtinvasiv bestimmt werden?
3. Kann mit dem Messsystem der Parameter sO_2 nichtinvasiv und unabhängig von der vorliegenden $MetHb$ - und/oder $COHb$ -Konzentration bestimmt werden?
4. Kann mit dem Messsystem der Parameter $MetHb$ nichtinvasiv und unabhängig von der vorliegenden sO_2 - und/oder $COHb$ -Konzentration bestimmt werden?
5. Kann mit dem Messsystem der Parameter $COHb$ nichtinvasiv und unabhängig von der vorliegenden sO_2 - und/oder $MetHb$ -Konzentration bestimmt werden?
6. Ist die hier erzielte Messgenauigkeit der Parameter cHb , sO_2 , $MetHb$ und $COHb$ für die klinische Praxis ausreichend?

1.5 Überblick über die Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der photospektroskopischen Bestimmung von Blutparametern. Einen Überblick über die hier relevanten Blutparameter gibt Kapitel 2. Dort wird insbesondere auf Hämoglobin und seine Derivate eingegangen und wie sich diese physiologisch auswirken. Anschließend wird die grundsätzliche Funktionsweise eines Pulsoximeters beschrieben, da die in dieser Arbeit verwendeten Sensorsysteme nach dem gleichen Prinzip funktionieren. Kapitel 3 widmet sich den Methoden und verwendeten Materialien und geht auf das Sensorsystem und die Datenerhebung ein. Anschließend werden die verwendeten Methoden zur Feature-Extraktion vorgestellt und beschrieben, wie aus den berechneten Merkmalen auf die Blutparameter, die mit Referenzsystemen bestimmt wurden, geschlossen werden soll. Kapitel 4 fasst die Ergebnisse der Datenerhebung, Feature-Extraktion und Bestimmung der Blutparameter zusammen. Diese Ergebnisse diskutiert das Kapitel 5. Dort wird neben der Feature-Extraktion und der Bestimmung der Blutparameter auch auf Einflussparameter eingegangen, die sich direkt auf das Sensorsystem und dessen Messgenauigkeit auswirken.

2 Grundlagen

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Grundlagen, auf denen diese Arbeit aufbaut. Nach einer Beschreibung der Physiologie mit dem Fokus auf das Blut sowie die Hämoglobinderivate in Abschnitt 2.1, geht der folgende Abschnitt 2.2 auf die klinische Bedeutung der einzelnen Blutparameter cHb, sO₂, MetHb und COHb ein. Im Anschluss erläutert Abschnitt 2.3 die Funktionsweise und den Aufbau eines Pulsoximeters gefolgt von Abschnitt 2.4, der typische Störeinflüsse auf ein Pulsoximeter beschreibt. Das Kapitel schließt in Abschnitt 2.5 mit einer kurzen Beschreibung über die Vorarbeit mit einem Blutstrommodell.

2.1 Physiologie

Sauerstoff (O₂) ist für den Menschen essenziell. Alle Organe sind mit ihren (aeroben) Stoffwechselprozessen auf diesen angewiesen und können nur kurz bzw. gar nicht auf ihn verzichten. Das Transportmedium für Sauerstoff ist das Blut, welches das Herz pulsatil durch den Körper pumpt. So erreicht es einerseits die Lunge, um mit Sauerstoff beladen zu werden, kann aber andererseits danach in die sauerstoffverbrauchenden Organe weiter transportiert werden.

2.1.1 Atmung und Herz-Kreislauf-System

Bei der Inspiration gelangt Luft durch die Trachea über die Bronchien in die Alveolen, bei der Expiration entsprechend gegenläufig. Diesen Prozess nennt man Ventilation. Die Lunge ist ein sehr gut durchblutetes (perfundiertes) Organ, sodass in den Alveolen der in der Luft enthaltene Sauerstoff in den Blutkreislauf diffundieren kann. Dazu wird dieser von den roten Blutkörperchen aufgenommen. An den Eisenatomen der Hämgruppe des Hämoglobins (siehe nächster Abschnitt 2.1.2) bindet das O₂, das Eisenatom wird oxygeniert. Von der Lunge fließt das sauerstoffreiche Blut durch das Gefäßsystem zu den Zellen. Diese verbrauchen aufgrund ihres Metabolismus kontinuierlich O₂ und produzieren CO₂. Das so entstandene CO₂ gelangt chemisch gelöst im Blut zurück in die Lunge. Dort sorgt die Partialdruckdifferenz für Diffusion, sodass CO₂ an die Alveolen abgegeben und O₂ aufgenommen werden kann [Sil+03]. Für den effizienten Gasaustausch sind somit Ventilation, Perfusion und Diffusion essenziell.

2.1.2 Blut, Hämoglobin und seine Derivate

Blut [Sil+03] ist ein wesentlicher Bestandteil des menschlichen Körpers und nimmt beim Erwachsenen mit 4-5 l einen beträchtlichen Anteil bezogen auf dessen Körpergewicht ein. Das Blut setzt sich aus ca. 45 % zellulären Bestandteilen und ca. 55 % Plasma zusammen.

Die zellulären Bestandteile unterteilen sich in die Erythrozyten (rote Blutkörperchen), die Leukozyten (weißen Blutkörperchen) und die Thrombozyten (Blutplättchen).

Das Blutplasma besteht zu ca. 90 % aus Wasser und dient auch als Transportmedium für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid. Jedoch werden weniger als 2 % des Sauerstoffs vom Blutplasma gebunden. Somit nimmt die Transportkapazität des Plasmas im Verhältnis zu der von Hämoglobin eine untergeordnete Rolle ein, kann jedoch im Falle eines Hämoglobinmangels relevant werden.

Bei den zellulären Bestandteilen nehmen die Erythrozyten mit ca. 99 % den Hauptanteil ein. Insgesamt gibt es im Blut eines Erwachsenen ca. 30 Billionen Erythrozyten. Sie sind bikonkave Scheiben mit einem Durchmesser von ca. 7.5 μm und einer Randdicke von ca. 2 μm .

Der Hämatokrit (Hkt) gibt den Volumenanteil der Erythrozyten des Bluts an. Da die Erythrozyten den Hauptteil der Blutzellen ausmachen, entspricht der Hämatokrit in etwa dem Anteil der gesamten Blutzellen. Der Hämatokrit ist eine wichtige Kenngröße, um Aussagen über den Volumenstatus des Patienten treffen zu können. Physiologische Hämatokrit-Werte liegen bei Frauen zwischen 35 % und 45 %, bei Männern zwischen 40 % und 50 %.

Das Hämoglobin bzw. ein Hämoglobinmolekül, welches mit ca. 90 % den Hauptanteil der Erythrozyten ausmacht, besitzt eine Proteineinheit, das Globin. Dem Globin sind vier eisenhaltige Häm-Einheiten (Fe^{2+}) angelagert, die molekularen Sauerstoff binden können. Dabei wird das Eisenatom nicht oxidiert und geht nicht in Fe^{3+} über. Stattdessen oxygeniert es und behält seine Wertigkeit (Fe^{2+}). Bei der Oxygenierung des Hämoglobins findet der Farbwechsel von dunkel- zu hellrot statt. Diese charakteristische Änderung des optischen Spektrums des Hämoglobins macht man sich bei der Pulsoximetrie zunutze (siehe Abschnitt 2.3).

Gebildet wird das Hämoglobin im Knochenmark und nach einer Lebensdauer von ca. 90 bis 120 Tagen in der Milz abgebaut. Das Hämoglobin lässt sich vorwiegend in vier Derivate, die sogenannten Blutfraktionen oder Hämoglobinderivate unterteilen:

- Desoxygeniertes Hämoglobin; HHb – vier freie „Bindungsstellen“ für O_2
- Oxygeniertes Hämoglobin; HbO_2 – vier mit O_2 besetzte „Bindungsstellen“
- MetHb – inaktives (zu Fe^{3+} oxidiertes) Hämoglobin; O_2 kann nicht an Zellen abgegeben werden.
- COHb – vier mit CO besetzte „Bindungsstellen“

Die Summe der vier genannten Derivate ergibt die Gesamt-Hämoglobinkonzentration cHb, in der Literatur auch als tHb bezeichnet. Die beiden Derivate HHb und HbO_2 werden auch als funktionale Derivate bezeichnet, da diese für den Sauerstofftransport maßgebend sind. Demgegenüber werden MetHb und COHb als dysfunktionale Derivate bezeichnet. Im Normalfall beträgt der Anteil der dysfunktionalen Derivate unter 5 % im Blut. Die Hämoglobinkonzentration im Blut bezieht sich auf Vollblut und wird in [mmol/l] oder in [g/dl] angegeben¹.

¹Dabei entspricht 1 g/dl = 0.6206 mmol/l. Obwohl häufig auch [mmol/l] verwendet wird, arbeitet diese Abhandlung vorwiegend mit der Einheit [g/dl], da diese klinisch häufiger verwendet wird.

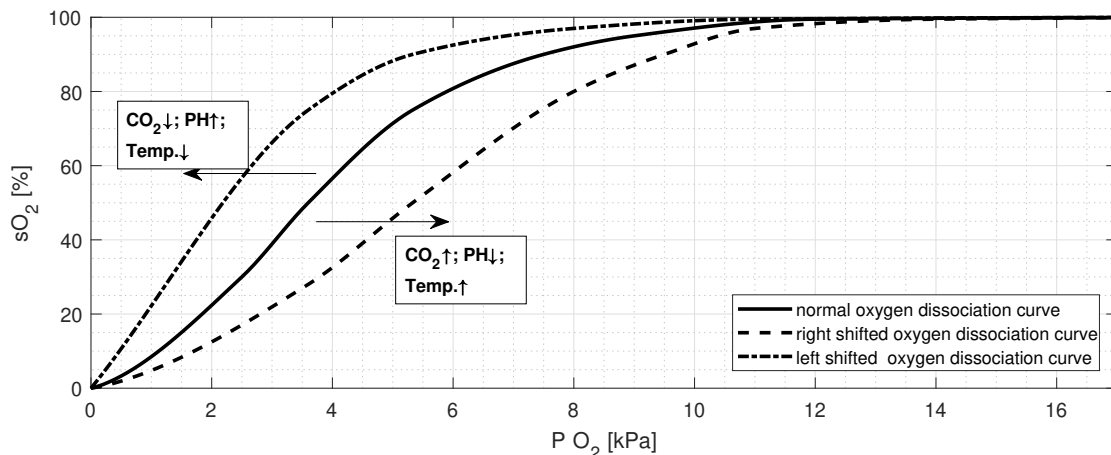


Abbildung 2.1 – Sauerstoffbindungskurve mit Daten nach [Sil+03].

2.1.3 Sauerstoffbindungskurve

Die Sauerstoffbindungskurve beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (P_aO_2) und der arteriellen Sauerstoffsättigung (S_aO_2) und ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

Die Sauerstoffbindungskurve ist abhängig von diversen Parametern, die eine *Links-* bzw. *Rechtsverschiebung* verursachen [Sil+03]. Bei einer Rechtsverschiebung gibt das Hämoglobin leichter Sauerstoff an die Zellen ab, jedoch wird bei gleichem Sauerstoffpartialdruck in der Lunge weniger Sauerstoff vom Hämoglobin gebunden. Umgekehrt weist Hämoglobin eine stärkere Sauerstoffbindung bei einer Linksverschiebung auf. Bei gleichem Sauerstoffpartialdruck in der Lunge wird mehr Sauerstoff vom Hämoglobin gebunden, jedoch wird dieser schlechter an die Zellen abgegeben. Einfluss auf die Sauerstoffbindungskurve hat u. a. die Kohlenstoffdioxidkonzentration im Blut. Steigt diese an, kommt es zu einem Abfall des pH-Werts und die Sauerstoffbindungskurve verschiebt sich nach rechts. Ebenso bewirken eine steigende 2,3-Bisphosphoglycerat-Konzentration (2,3-BPG) wie auch eine Temperaturerhöhung eine Rechtsverschiebung der Kurve.

2.2 Klinische Bedeutung der Blutparameterkonzentrationen

Für einen erfolgreichen Sauerstofftransport im Blut ist neben einem funktionierenden Herz-Kreislauf-System auch der Sauerstoffgehalt des Blutes (C_aO_2) von Interesse. Dieser errechnet sich aus mehreren Einzelwerten. So wird der Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) mit dem Bunsen-Löslichkeitskoeffizienten und der Hämoglobingehalt mit der Sauerstoffsättigung und der Hüfner-Zahl multipliziert, um den C_aO_2 zu erhalten [Sil+03]:

$$C_aO_2 = \alpha \cdot P_aO_2 + \beta \cdot sO_2 \cdot cHb \quad (2.1)$$

Dabei sind:

C_aO_2 Sauerstoffgehalt des Blutes [ml/dl] (typisch: ca. 18.6 ... 20.4 ml/dl)
 α Bunsen-Löslichkeitskoeffizient: 0.003 $\text{ml/dl} \cdot \text{mm Hg}$

| | |
|----------|--|
| P_aO_2 | Sauerstoffpartialdruck [mm Hg] (typisch: ca. 100 mm Hg auf Meereshöhe) |
| β | Hüfner-Zahl: theoretisch 1.39 ml/g, in vivo ca. 1.35 ml/g |
| sO_2 | Sauerstoffsättigung [%] |
| cHb | Hämoglobinkonzentration [g/dl] |

Im klinischen Alltag haben die variablen Parameter somit einen großen Einfluss auf den Sauerstoffgehalt, sollten also bei Bewertung klinischer Situationen herangezogen werden. Neben Sauerstoff gibt es noch weitere Stoffe, die mit diesem um die Bindungsstellen am Hämoglobin konkurrieren und an diese deutlich effektiver binden können. Diese dysfunktionalen Derivate MetHb und COHb sind in der Regel physiologisch zu vernachlässigende Parameter, können aber z. B. in Vergiftungssituationen klinisch relevant werden.

2.2.1 Hämoglobinkonzentration

Klinisch geht man bei der Gesamt-Hämoglobinkonzentration (cHb) von den folgenden physiologischen Bereichen aus: Frauen 12 g/dl bis 16 g/dl und Männer 13 g/dl bis 18 g/dl. Verringerte Werte der Hämoglobinkonzentration werden als Anämie bezeichnet. Bei Hämoglobinwerten unter 9 g/dl können Symptome wie Schleimhautblässe, Müdigkeit, Belastungsdyspnoe, Herzklopfen oder Kopfschmerz auftreten [Dör06].

Im klinischen Alltag ist es insbesondere präoperativ wichtig zu wissen, mit welchem Ausgangs-cHb-Wert ein Patient startet. Einerseits, um im Falle von Blutungskomplikationen mit der Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten vorgesorgt zu haben, andererseits, um einen zu niedrigen Wert ggf. bereits präoperativ zu substituieren. Die Grenzwerte zur Substitution sind individuell unterschiedlich, z. B. abhängig von kardiovaskulären Vorerkrankungen, und unterliegen der ärztlichen Therapieentscheidung.

Eine kontinuierliche intraoperative Verlaufskontrolle böte eine elegante Möglichkeit zur frühzeitigen Detektion von Blutverlusten. Außerdem könnten im stationären Setting routinemäßig schnell Veränderungen der Erythrozytenzahl bemerkt werden, beispielsweise parallel zur täglichen nichtinvasiven Blutdruck-, Puls- und S_pO_2 -Messung.

Ein weiteres Anwendungsfeld bietet die Blutspende, wo schnell festgestellt werden kann, ob eine Blutspende aufgrund ausreichender cHB-Konzentration infrage kommt oder nicht.

2.2.2 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung im Blut dient im klinischen Alltag u. a. zur Beurteilung der Parameter Ventilation, Perfusion und Diffusion. Man unterscheidet hinsichtlich des Sauerstofftransports die Sauerstoffkonzentration und den Sauerstoffpartialdruck an verschiedenen Messorten (siehe Tabelle 2.1).

Beim gesunden Erwachsenen liegt die physiologische arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2) nahe 100 %. Bei einem niedrigen S_aO_2 -Wert wird auch von einer Hypoxie gesprochen. Durch die Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff kommt es zu einer Blaufärbung (Zyanose). Unterschiedliches Gewebe reagiert verschieden stark auf einen Mangel an Sauerstoff. So sind die Auswirkungen insbesondere im Gehirn drastisch, da es hier zu einem irreversiblen Absterben von Zellen kommen kann. Auch reagieren verschiedene Individuen unterschiedlich stark auf einen Sauerstoffmangel, so können beispielsweise

Tabelle 2.1 – Begriffe zum Sauerstofftransport

| Abk. | Beschreibung | Einheit |
|--------------------------------|--|--------------------|
| sO ₂ | allgemeine Sauerstoffsättigung | [%] |
| S _a O ₂ | arterielle Sauerstoffsättigung | [%] |
| S _p O ₂ | pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung entspricht dem SaO ₂ | [%] |
| S _v O ₂ | venöse Sauerstoffsättigung | [%] |
| S _{zv} O ₂ | zentralvenöse Sauerstoffsättigung (auch ScvO ₂) | [%] |
| PO ₂ | allgemeiner Sauerstoffpartialdruck | [kPa] bzw. [mm Hg] |
| P _a O ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck | [kPa] bzw. [mm Hg] |
| P _v O ₂ | venöser Sauerstoffpartialdruck | [kPa] bzw. [mm Hg] |

Extrembergsteiger durchaus kurzfristig eine Sauerstoffkonzentration von 70 % kompensieren. Von Hyperoxie oder O₂-Vergiftung wird gesprochen, wenn der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck höher als normal (>22 kPa) ist. Eine Hyperoxie stellt insbesondere bei Früh- und Neugeborenen ein Problem dar, da es durch Trübung des Glaskörpers im Auge zu Erblindung kommen kann [Sil+03]. Es kann zu einer Frühgeborenen-Retinopathie kommen, bei der es in Folge hoher Sauerstoffsättigung zu übermäßiger und unkontrollierter Gefäßneubildung kommen kann, die folglich mit der Gefahr einer Netzhautablösung einhergeht.

2.2.3 Methämoglobin

Bei Methämoglobin wurde das ursprünglich zweiwertige Eisen (Fe²⁺) zu dreiwertigem Eisen (Fe³⁺) oxidiert. Die Bildung von Methämoglobin wird u. a. durch Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und Nitrite begünstigt, wie auch durch Nitrate und Aminoverbindungen. Verschiedene Pharmaka können ebenfalls eine Methämoglobinbildung induzieren, so z. B. die Lokalanästhetika Prilocain, Bupivacain und Lidocain, das als Antibiotikum eingesetzte Sulfonamid oder die gefäßerweiternden und blutdrucksenkenden Substanzen Nitroglycerin und Nitroprussid. Ebenso ist das bei einer Cyanidintoxikation eingesetzte Antidot 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) ein Methämoglobinbildner [Akt+05]. Das körpereigene Enzym Cytochrom-b₅-Reduktase (auch Methämoglobin-Reduktase) reduziert das dreiwertige Eisen zu zweiwertigem, sodass das Hämoglobin wieder Sauerstoff aufnehmen und für dessen Transport genutzt werden kann [Sil+03].

Die physiologische Konzentration des Methämoglobins steigt im Allgemeinen nicht über 2 %. Ab einer Konzentration von ca. 15 % tritt eine Zyanose auf, bei der sich die Haut, insbesondere die Lippen und Fingerkuppen bläulich verfärben und somit auf einen Sauerstoffmangel hindeuten. Ab MetHb-Konzentrationen von 30 % ist das Gewebe so stark unterversorgt, dass Bewusstseinseintrübungen auftreten, Konzentrationen ab 60 % können letale Wirkung haben. Insgesamt sind die gesundheitlichen Folgen der Methämoglobinvergiftung auf eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff

zurückzuführen. Daher sind die Vergiftungserscheinungen qualitativ und quantitativ auch mit denen der CO-Vergiftung vergleichbar [Akt+05], siehe auch Tabelle 2.2.

Als therapeutische Gegenmaßnahme wird bei einer Methämoglobinvergiftung das Methylenblau intravenös appliziert, da es die enzymatische Rückbildung des MetHb beschleunigt. Da Methylenblau jedoch selbst ein Methämoglobinbildner ist, stellt sich ein Gleichgewicht bei ca. 10 % MetHb ein. Ein alternatives Antidot ist auch Toluidinblau.

2.2.4 Carboxyhämoglobin

Kohlenstoffmonoxid (CO) ist ein geruch- und farbloses Gas. Das Molekulargewicht ist dem von Luft ähnlich. Kohlenstoffmonoxid entsteht bei unvollständigen Verbrennungsvorgängen von organischen bzw. kohlenstoffhaltigen Materialien. Hauptsächlich besteht eine Exposition bei Bränden und defekten Verbrennungsanlagen, wie z. B. Gasthermen. In jüngerer Zeit geht eine Vergiftungsgefahr aber auch von dem Gebrauch von Wasserpfeifen aus, wie EICHHORN et al. [Eic+17] berichten. In den USA treten nach ROSE et al. [Ros+17] jährlich bis zu 50 000 Kohlenstoffmonoxidvergiftungen auf.

Kohlenstoffmonoxid bindet an die Eiseneinheit des Häm mit einer ca. 200- bis 300-fach höheren Affinität als Sauerstoff. Somit werden die Bindungsstellen für Sauerstoff blockiert. Bei Diagnose einer CO-Intoxikation ist eine Therapie mit Sauerstoff empfohlen. Eine hyperbare Sauerstofftherapie [ETJ18] kann erwogen werden. Eine Leitlinie der AWMF zur Diagnostik und Therapie einer Kohlenstoffmonoxidvergiftung ist in Arbeit².

Gerade im Rettungsdienst spielt der differentialdiagnostische Ausschluss einer CO- oder MetHb-Intoxikation, bei CO insbesondere auch zum Eigenschutz des Personals, eine wichtige Rolle [Hin07; BWS13]. So sollte eine Exposition von Rauchgasen vermieden bzw. sofort abgestellt werden.

In der Tabelle 2.2 sind verschiedene COHb-Konzentrationen und deren Symptomatik aufgelistet. COHb-Konzentrationen bis 1 % sind physiologisch und liegen ohne besondere Exposition von äußerer CO-Belastung vor. Bei Rauchern ist diese Konzentration leicht erhöht [Sch+17] und kann auf 10 % ansteigen [Akt+05]. Zu beachten ist, dass – im Gegensatz zu einer Methämoglobinvergiftung – bei einer CO-Intoxikation keine Zyanose auftritt, sondern der Patient rosig erscheint. Insbesondere ist dies ein Problem, da mit herkömmlicher pulsoximetrischer Bestimmung der Sauerstoffsättigung diese falsch-hoch angezeigt wird, sodass sich das medizinische Personal in falscher Sicherheit wiegt.

Darüber hinaus muss die Hämoglobinkonzentration betrachtet werden. Wenn diese den Normalbereich verlässt und sehr niedrig ist, wie es z. B. bei Blutverlust der Fall sein kann, verschieben sich die klinisch relevanten Grenzwerte für COHb. Eine potenzielle Intoxikation tritt nun früher auf. Da zwar der Absolutgehalt von CO im Blut noch nicht toxisch sein mag, dieser aber aufgrund des niedrigen cHb relativ gesehen schon zu viel O₂ verdrängt hat, kann daraus früher eine Hypoxie resultieren. Auf der anderen Seite kann es bei Überschreitung des cHb-Normbereichs zu einer CO-Intoxikation kommen, da zwar nicht der Relativgehalt, hingegen der Absolutgehalt an COHb toxisch ist.

²Die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) plant unter der Registernummer 040 - 012 die Fertigstellung der Leitlinie zur *Diagnostik und Therapie der Kohlenstoffmonoxidvergiftung* für August 2019.

Tabelle 2.2 – CO-Konzentrationen und Symptome. Daten nach [Gol08] und [Akt+05].

| CO [ppm] | COHb [%] | Symptome |
|-------------|-------------|---|
| 35 | < 10 | Leichte Kopfschmerzen und Schwindel bei ca. 6 h Exposition |
| 100 | > 10 | Leichte Kopfschmerzen bei 2 h bis 3 h Exposition |
| 200 | 20 | Leichte Kopfschmerzen bei 2 h bis 3 h Exposition; Kurzatmigkeit; Verlust des Urteilsvermögens |
| 400 | 25 | Kopfschmerzen bei 1 h bis 2 h Exposition; Schwindel und Bewusstseins Einschränkungen |
| 800 | 30 | Haut rosafarben, Schwindel, Übelkeit und Krämpfe binnen 45 min Bewusstlosigkeit binnen 2 h |
| 1 600 | 40 | Kopfschmerzen, Tachykardie, Schwindel u. Übelkeit binnen 20 min Tod in weniger als 2 h |
| 3 200 | 50 | Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit in 5 min bis 10 min Tiefe Bewusstlosigkeit, Tod binnen 30 min |
| 6 400 | 60 | Kopfschmerzen und Schwindel in 1 min bis 2 min Krämpfe, Atemstillstand und Tod in weniger als 20 min |
| 12 800 | > 70 | Tod in weniger als 3 min |

2.3 Funktionsweise eines Pulsoximeters

Die Pulsoximetrie hat sich als Standardmethode im klinischen Alltag etabliert [Jub15]. Neben dem namensgebenden Parameter S_pO_2 bietet sie auch die Möglichkeit zur Bestimmung weiterer Parameter. So kann parallel auch die Herzrate, die Perfusion und die Signalqualität bestimmt werden. An dieser Stelle wird der Weg zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung aufgezeigt. Auf die übrigen Parameter wird später kurz eingegangen.

Die Pulsoximetrie macht sich das Prinzip zu Nutze, dass elektromagnetische Strahlung, die ein Medium durchdringt, absorbiert wird. Das Lambert-Beer'sche Gesetz definiert die transmittierte Lichtintensität in Abhängigkeit des wellenlängenabhängigen Extinktionskoeffizienten, der Konzentration des Mediums und dessen Schichtdicke:

$$I = I_0 e^{-\epsilon(\lambda)cd} \quad (2.2)$$

Dabei sind:

| | |
|---------------------|---|
| I | Intensität des transmittierten Lichts [W/m ²] |
| I_0 | Intensität des eingestrahnten Lichts [W/m ²] |
| $\epsilon(\lambda)$ | Wellenlängenabhängiger Extinktionskoeffizient [cm ⁻¹ (mol/l) ⁻¹] |
| c | Konzentration des durchstrahlten Mediums [mol/l] |
| d | Schichtdicke des durchstrahlten Mediums [cm] |

Als Transmission T wird das Intensitätsverhältnis von eingestrahlttem Licht I_0 zu ausgestrahlttem Licht I bezeichnet. Die Extinktion E sei hingegen als Maß für die Abschwächung definiert als:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (2.3)$$

$$E = -\log_{10} \frac{I}{I_0} = -\log_{10} T \quad (2.4)$$

Sowohl die Transmission, als auch die Extinktion sind wellenlängenabhängig. Das Lambert-Beer'sche Gesetz kann auch in Abhängigkeit des Absorptionskoeffizienten dargestellt werden.

$$I = I_0 e^{-\mu_a(\lambda)d} \quad (2.5)$$

Dabei sind:

| | |
|------------------|---|
| I | Intensität des transmittierten Lichts [W/m ²] |
| I_0 | Intensität des eingestrahnten Lichts [W/m ²] |
| $\mu_a(\lambda)$ | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹] |
| d | Schichtdicke des durchstrahlten Mediums [cm] |

Die stoff- und wellenlängenabhängigen Absorptions- bzw. Extinktionskoeffizienten sind somit als Maß für die Abschwächung des Lichts zu verstehen, welches das zu untersuchende Medium durchdringt. Der wellenlängenabhängige Extinktionskoeffizient der Hämoglobinderivate kann für eine gegebene Konzentration des Gesamthämoglobins in den entsprechenden Absorptionskoeffizienten μ_a umgerechnet werden. Dazu wird hier mit einer molaren Masse des Hämoglobins von näherungsweise 64 500 g/mol gearbeitet [Bra64].

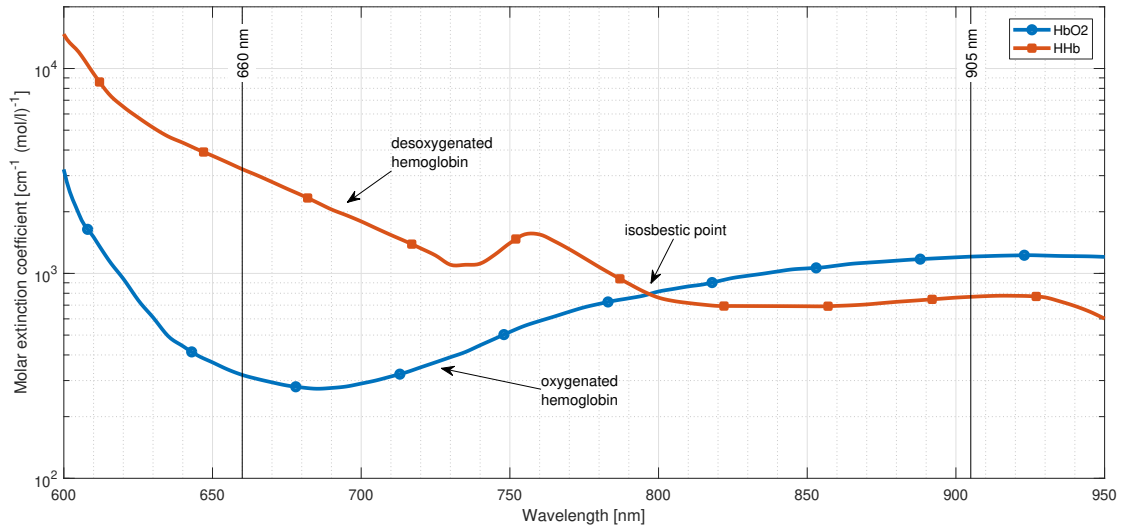


Abbildung 2.2 – Extinktionsspektrum für oxygeniertes (HbO_2) und desoxygeniertes Hämoglobin (HHb).
Daten nach [Pra99; Kol99].

$$\mu_a(\lambda) = \ln(10) \cdot \frac{\epsilon(\lambda) \cdot c_{\text{Hb}}}{M_{\text{Hb}}} \quad (2.6)$$

Dabei sind:

| | |
|---------------------|---|
| $\mu_a(\lambda)$ | Absorptionskoeffizient eines Hämoglobinderivates [cm^{-1}] |
| $\epsilon(\lambda)$ | Wellenlängenabhängiger Extinktionskoeffizient eines Hämoglobinderivates [$\text{cm}^{-1}(\text{mol/l})^{-1}$] |
| c_{Hb} | Gesamtkonzentration Hämoglobin [g/l] |
| M_{Hb} | Molare Masse des Hämoglobin [g/mol] |
| | $M_{\text{Hb}} = 64\,500 \text{ g/mol}$ |

Die optischen Parameter und Eigenschaften der funktionalen und dysfunktionalen Hämoglobinderivate sind in der Literatur ausführlich beschrieben [Rog+99; ZBM91; Ran+04; SNR72; Pra99; Kol99; PW74; HQ73]. Dort wurden die Hämoglobinderivate mit einem Vollspektrometer untersucht, um die Extinktionsspektren zu bestimmen. Vergleiche der Ergebnisse der einzelnen Autoren bestätigen eine Konsistenz der unabhängigen Messungen [Jac13; KXL05]. Die zugehörigen Extinktions- bzw. Absorptionsspektren der Hämoglobinderivate sind in den Abbildungen 2.2 und 2.3 dargestellt. Bei ca. 805 nm befindet sich der isobestische Punkt. Bei dieser Wellenlänge haben die beiden Hämoglobinderivate HbO_2 und HHb die gleichen Absorptionskoeffizienten.

Abbildung 2.4 zeigt ein optisches Schichtmodell des Fingers, wie er von Licht eines Pulsoximeters durchstrahlt wird. Licht, welches durch ein Medium strahlt, in diesem Fall der Finger, wird absorbiert. Die Absorption hängt vor allem vom Medium und der Wellenlänge des eingestrahlten Lichts ab. Es wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die Absorption durch Gewebe und Knochen konstant über der Zeit ist. Die Absorption durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin in den arteriellen Gefäßen hingegen hat einen zeitlich variablen Anteil. Dieser pulsatile Anteil wird durch den Herzschlag

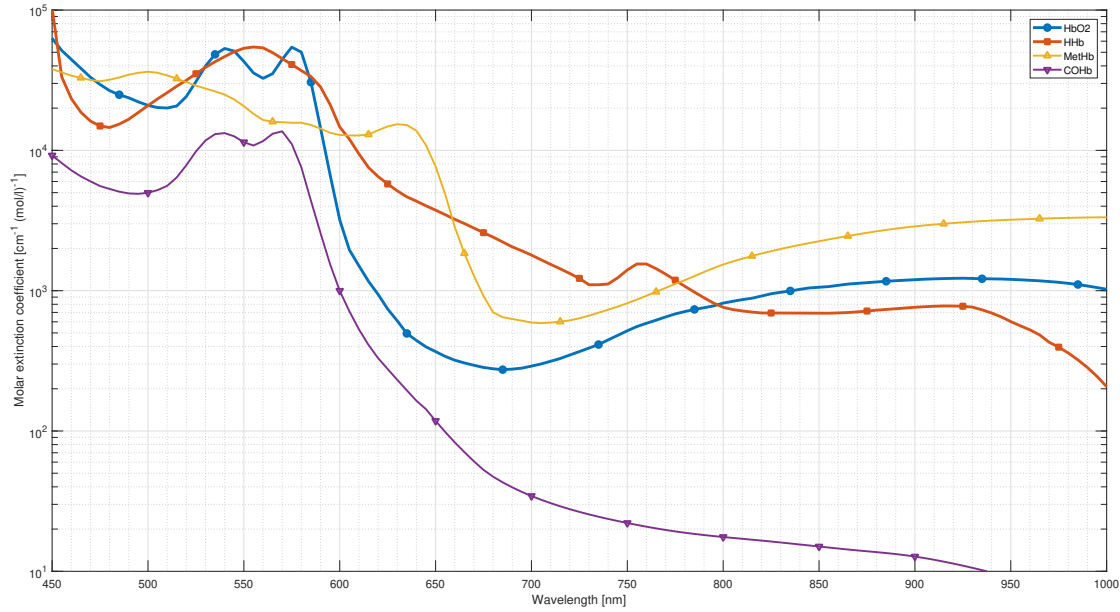


Abbildung 2.3 – Extinktionsspektren der funktionalen Hämoglobinderivate HbO₂ und HHb sowie der dysfunktionalen Derivate COHb und MetHb. Daten nach [Pra99; Kol99; SNR72; Ran+04].

und die damit verbundene Änderung der Dicke bzw. Wegstrecke bedingt. Wird die Transmission bzw. die Extinktion des mit Licht durchstrahlten Fingers über die Zeit dargestellt, ergibt sich das sogenannte Photoplethysmogramm (PPG), wie in Abbildung 2.5 dargestellt. Die gut zu erkennenden Maxima und Minima werden von der Herzkontraktion (Systole) bzw. der Erschlaffungsphase (Diastole) eines Herzzyklus verursacht. Die hier auch gezeigte dikrote Welle entsteht durch Reflexionen der Pulswelle, bedingt durch Änderung des Wellenwiderstandes. In diesem Zusammenhang wird auch von der *Windkesselfunktion* gesprochen [Fra90; Sil+03].

Die verbleibende Intensität nach Durchdringen des Fingers kann mithilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes beschrieben werden. Dies stellt für sich schon eine große Vereinfachung dar, da auf Effekte wie Streuung und Reflexion nicht eingegangen wird.

$$I(t) = I_0 e^{-\mu_a^{\text{Gew}} \cdot d_{\text{Gew}}} \cdot e^{-\mu_a^{\text{ven}} \cdot d_{\text{ven}}} \cdot e^{-\mu_a^{\text{art}} \cdot d_{\text{art}}(t)} \quad (2.7)$$

Dabei sind:

| | |
|--|--|
| I_0 | Intensität des eingestrahnten Lichts |
| μ_a^{Gew} | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient des Gewebes |
| d_{Gew} | Schichtdicke des durchstrahlten Gewebes |
| $\mu_a^{\text{ven}}, \mu_a^{\text{art}}$ | Wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizienten des venösen bzw. des arteriellen Blutes |
| d_{ven} | Schichtdicke des venösen Gefäßes |
| $d_{\text{art}}(t)$ | Zeitlich abhängige Schichtdicke des arteriellen Gefäßes |

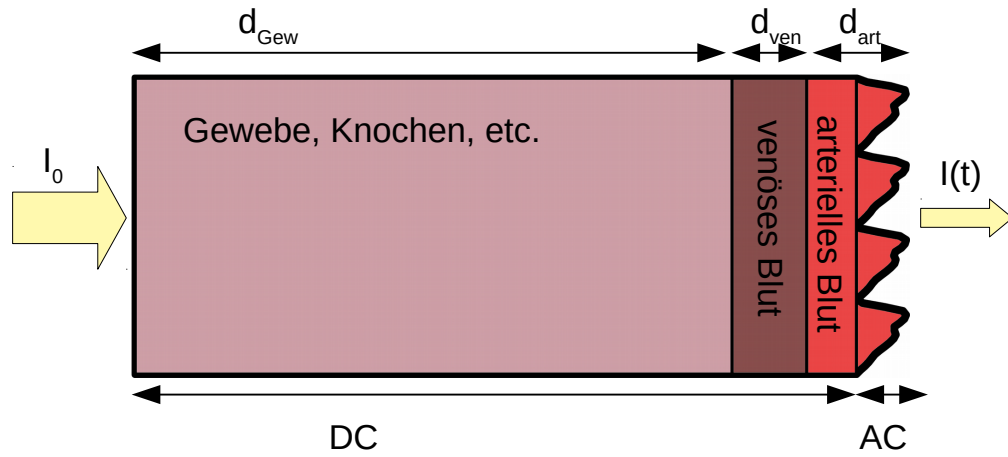


Abbildung 2.4 – Optisches Schichtmodell des Fingerendgliedes bestehend aus einem Gewebeanteil, venösem und arteriellem Blut. Nach [Kra08; Wuk+88]

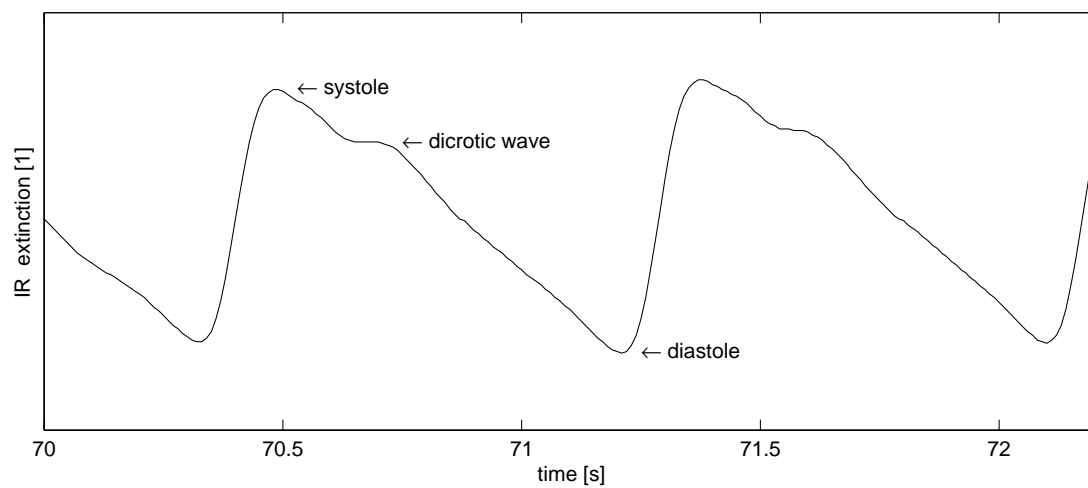


Abbildung 2.5 – Photoplethysmogramm (PPG) unter Normalbedingungen, in diesem Fall als Extinktion dargestellt.

Der Absorptionskoeffizient des Blutes setzt sich ohne Beachtung des Blutplasmas vereinfachend zusammen aus:

$$\begin{aligned}\mu_a^{\text{ven. Blut}} &= S_v O_2 \cdot \mu_a^{\text{HbO}_2} + (1 - S_v O_2) \cdot \mu_a^{\text{HHb}} \\ \mu_a^{\text{art. Blut}} &= S_a O_2 \cdot \mu_a^{\text{HbO}_2} + (1 - S_a O_2) \cdot \mu_a^{\text{HHb}}\end{aligned}\quad (2.8)$$

Dabei sind:

| | |
|--|--|
| $\mu_a^{\text{ven. Blut}}, \mu_a^{\text{art. Blut}}$ | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient des venösen bzw. arteriellen Blutes |
| $S_v O_2$ | Sauerstoffkonzentration des venösen Blutes |
| $S_a O_2$ | Sauerstoffkonzentration des arteriellen Blutes |
| $\mu_a^{\text{HbO}_2}, \mu_a^{\text{HHb}}$ | Wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizienten des oxygenierten (HbO ₂) bzw. des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) |

Mit diesem Wissen lässt sich der Absorptionskoeffizient grafisch als Funktion der Wellenlänge und der Sauerstoffsättigung darstellen, siehe Abbildung 2.6. Es ist hier zu beachten, dass nur die funktionalen Hämoglobinderivate HbO₂ und HHb berücksichtigt wurden. Es ist hier gut zu erkennen, dass bei 660 nm sauerstoffreiches Blut eine geringere Absorption aufweist, als sauerstoffarmes. Dies trägt auch dazu bei, dass venöses (sauerstoffarmes) Blut dunkler erscheint als arterielles Blut.

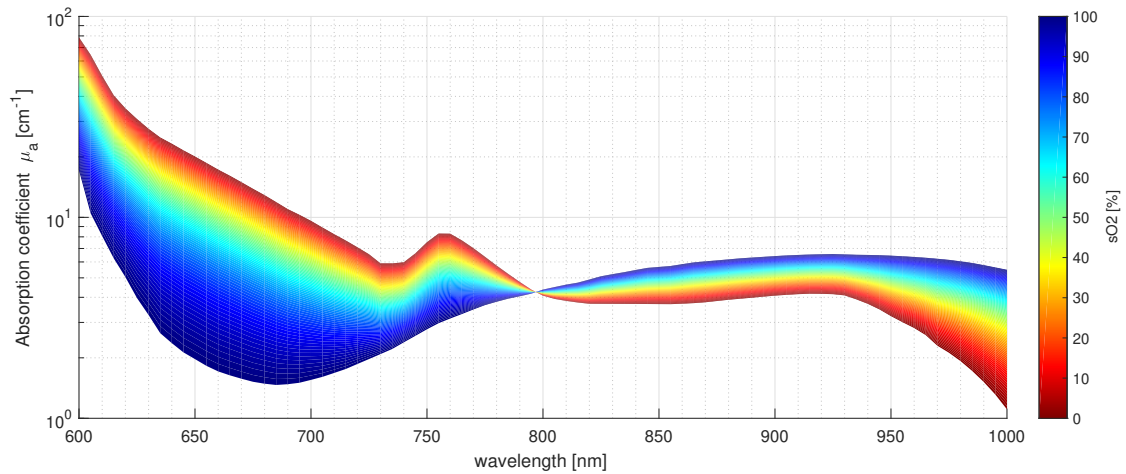


Abbildung 2.6 – Absorption in Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung (ohne Berücksichtigung der dysfunktionalen Hämoglobinderivate).

Werden die Gleichungen 2.7 und 2.8 miteinander kombiniert, ergibt sich für die Intensität des transmittierten Lichts:

$$\begin{aligned}I(t) = I_0 &\cdot e^{-\mu_a^{\text{Gew}} \cdot d_{\text{Gew}}} \\ &\cdot e^{-(S_v O_2 \cdot \mu_a^{\text{HbO}_2} + (1 - S_v O_2) \cdot \mu_a^{\text{HHb}}) \cdot d_{\text{ven}}} \\ &\cdot e^{-(S_a O_2 \cdot \mu_a^{\text{HbO}_2} + (1 - S_a O_2) \cdot \mu_a^{\text{HHb}}) \cdot d_{\text{art}}(t)}\end{aligned}\quad (2.9)$$

Dabei sind:

| | |
|-------|--------------------------------------|
| I_0 | Intensität des eingestrahnten Lichts |
|-------|--------------------------------------|

| | |
|--|--|
| μ_a^{Gew} | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient des Gewebes |
| d_{Gew} | Schichtdicke des durchstrahlten Gewebes |
| $S_v O_2, S_a O_2$ | Sauerstoffkonzentration des venösen bzw. des arteriellen Blutes |
| $\mu_a^{\text{HbO}_2}, \mu_a^{\text{HHb}}$ | Wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizienten des oxygenierten bzw. des desoxygenierten Hämoglobins |
| d_{ven} | Als konstant angenommene Schichtdicke des venösen Gefäßes |
| $d_{\text{art}}(t)$ | Zeitlich abhängige Schichtdicke des arteriellen Gefäßes |

Die Sauerstoffkonzentration ist in der Pulsoximetrie definiert als das Konzentrationsverhältnis von oxygeniertem Hämoglobin zur Gesamtkonzentration des Hämoglobins. Vereinfachend wird in der Standard-Pulsoximetrie davon ausgegangen, dass die dysfunktionalen Derivate MetHb und COHb nicht existent sind. Es ergibt sich die funktionale Sauerstoffsättigung zu:

$$S_a O_2 = \frac{c_{\text{HbO}_2}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{HHb}} + c_{\text{MetHb}} + c_{\text{COHb}}} \quad (2.10)$$

$$S_a O_{2,\text{func}} = \frac{c_{\text{HbO}_2}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{HHb}}}$$

Dabei sind:

| | |
|-------------------------|---|
| $S_a O_{2,\text{func}}$ | Funktionale Sauerstoffsättigung, auch $S_p O_2$ genannt |
| c_{HbO_2} | Konzentration des oxygenierten Hämoglobins [g/l] |
| c_{HHb} | Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins [g/l] |

Zur Betonung, dass es sich hier um die pulsoximetrisch erfasste Sauerstoffsättigung handelt und dass die dysfunktionalen Derivate vernachlässigt werden, wird statt $S_a O_{2,\text{func}}$ auch $S_p O_2$ geschrieben.

Der Exponent aus dem Gesetz von Lambert-Beer, wie eingangs in Gleichung 2.2 beschrieben, wird auch als optische Dichte (OD) bezeichnet und ergibt sich wellenlängenabhängig für die Hämoglobinderivate zu:

$$OD(\lambda) = (c_{\text{HbO}_2} \cdot \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) + c_{\text{HHb}} \cdot \epsilon_{\text{HHb}}(\lambda)) \cdot d \quad (2.11)$$

Dabei sind:

| | |
|--|---|
| $OD(\lambda)$ | Wellenlängenabhängige optische Dichte |
| $c_{\text{HbO}_2}, c_{\text{HHb}}$ | Konzentration des oxygenierten bzw. des desoxygenierten Hämoglobins |
| $\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda), \epsilon_{\text{HHb}}(\lambda)$ | Wellenlängenabhängiger Extinktionskoeffizient des oxygenierten bzw. des desoxygenierten Hämoglobins |

Wird nun der Quotient aus Gleichung 2.11 für zwei Wellenlängen gebildet, ergibt sich das Ratio of Ratios, kurz Ratio (R). Es werden hier für die zwei Wellenlängen 660 nm (Red) und 905 nm (IR) genutzt.

$$R = \frac{(c_{\text{HbO}_2} \cdot \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_{\text{Red}}) + c_{\text{HHb}} \cdot \epsilon_{\text{HHb}}(\lambda_{\text{Red}})) \cdot d}{(c_{\text{HbO}_2} \cdot \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_{\text{IR}}) + c_{\text{HHb}} \cdot \epsilon_{\text{HHb}}(\lambda_{\text{IR}})) \cdot d} \quad (2.12)$$

Es fällt auf, dass sich auf diese Weise eine Unabhängigkeit zur Schichtdicke d einstellt. Werden nun die Gleichungen 2.10 und 2.11 miteinander kombiniert, ergibt sich für die Sauerstoffsättigung der gesuchte Zusammenhang:

$$S_pO_2 = \frac{R \cdot \epsilon_{HHb,IR} - \epsilon_{HHb,Red}}{R \cdot (\epsilon_{HHb,IR} - \epsilon_{HbO_2,IR}) + \epsilon_{HbO_2,Red} - \epsilon_{HHb,Red}} \quad (2.13)$$

Das Verhältnis R kann auch näherungsweise als Verhältnis der variablen Intensität zur konstanten Intensität ausgedrückt werden:

$$R = \frac{\frac{\Delta I_{Red}}{I_{Red}}}{\frac{\Delta I_{IR}}{I_{IR}}} = \frac{\frac{AC_{Red}}{DC_{Red}}}{\frac{AC_{IR}}{DC_{IR}}} \quad (2.14)$$

In Gleichung 2.14 wird auch der Name Ratio of Ratios ersichtlich. Im Folgenden wird zur Vereinfachung hingegen lediglich von Ratio oder R-Wert gesprochen. Das Ratio kann auch als Verhältnis der Perfusion dargestellt werden. Dabei ist die Perfusion das Verhältnis von AC- und DC-Anteil einer spezifischen Wellenlänge zueinander. Während in der Physiologie die Perfusion die Durchblutung des Gewebes beschreibt, ist hier eine aus dem Photoplethysmogramm abgeleitete, dimensionslose Größe gemeint, die auch Perfusionsindex genannt wird. Der DC-Anteil beschreibt hier den konstanten Gleichanteil der Transmission, während der AC-Anteil den variablen Anteil der Transmission beschreibt, der häufig auch auf den DC-Anteil normiert wird.

$$\begin{aligned} Perf_{\lambda} &= \frac{AC_{\lambda}}{DC_{\lambda}} \\ R &= \frac{Perf_{Red}}{Perf_{IR}} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Dabei sind:

| | |
|------------------|--|
| $Perf_{\lambda}$ | Perfusion bzw. Perfusionsindex [%] einer spezifischen Wellenlänge |
| AC_{λ} | variabler Anteil der Transmission (T_{λ}) einer Wellenlänge (λ_{Red} oder λ_{IR}): $AC_{\lambda} = T_{\lambda,max} - T_{\lambda,min}$ |
| DC_{λ} | Gleichanteil der Transmission (T_{λ}) einer Wellenlänge (λ_{Red} oder λ_{IR}): $DC_{\lambda} = \frac{1}{2} (T_{\lambda,max} + T_{\lambda,min})$ |
| R | Ratio |

Die Sauerstoffsättigung kann nun als Funktion des Ratios dargestellt werden. Es ergibt sich eine Kalibrationskurve, auch R-Kurve genannt. Da jedoch einige Vereinfachungen vorausgesetzt wurden, wird dieser Zusammenhang in der Praxis im Rahmen einer klinischen Entsättigungsstudie [ISO17] durchgeführt. So müssen in der Praxis Effekte wie Streuung und Reflexion berücksichtigt werden [NRK14], aber auch die optischen Eigenschaften der LEDs und Photodioden sind zu beachten. Bei der invasiven klinischen Entsättigungsstudie wird ein Abfall des S_aO_2 an einer Reihe von Probanden provoziert, indem diese Stickstoff inhalieren. Während die Sauerstoffsättigung fällt, wird nun sowohl das Ratio mit dem applizierten Pulsoximeter bestimmt, wie auch der invasive Sauerstoffsättigungswert mittels Blutgasanalyse. In Abbildung 2.7 ist eine real ermittelte R-Kurve aus einer Entsättigungsstudie und die theoretische R-Kurve aus Gleichung 2.12 gezeigt.

Es fällt auf, dass die theoretische R-Kurve und die real ermittelte R-Kurve erhebliche Abweichungen zueinander haben. Lediglich der qualitative Verlauf bzw. die Größenordnung der Ratios sind ähnlich. Dies ist sowohl durch das stark vereinfachte Modell zu erklären, als auch durch die Wahl der Wellenlängen und dementsprechend der Extinktionskoeffizienten, welche ebenfalls mit Fehlern behaftet sind. In der Praxis weisen die LEDs kein diskretes

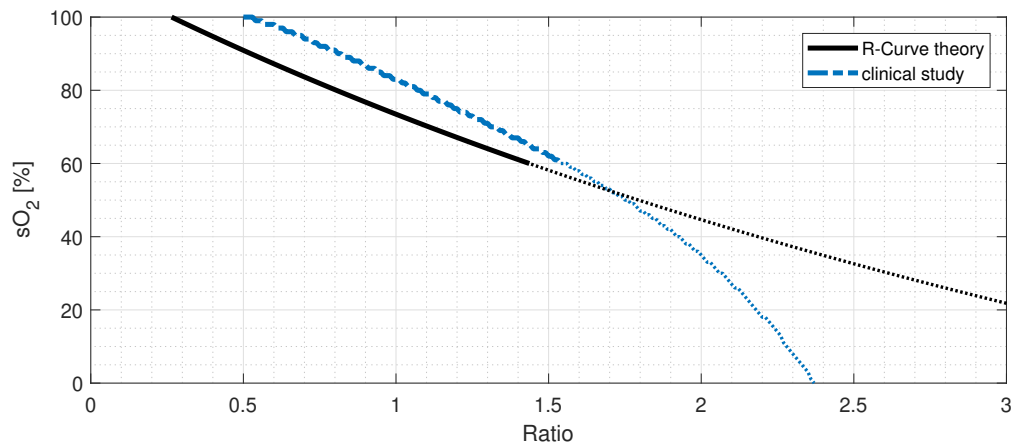


Abbildung 2.7 – R-Kurven: Theoretisch ermittelt sowie real bestimmt aus Entsättigungsstudie.

Spektrum auf, sondern strahlen auf einer bestimmten spektralen Breite, die zudem von LED zu LED auch Streuungen unterworfen ist.

2.3.1 Parameter eines Pulsoximeters

Die wesentliche Größe, die ein Pulsoximeter liefert, ist die Sauerstoffsättigung S_pO_2 . Daneben werden aber sehr häufig auch die Herzrate (HR) in Schlägen pro Minute (bpm) und der Perfusionsindex ausgegeben. Der Perfusionsindex wird, wenn möglich für die isosbestische Wellenlänge 805 nm oder aber als Kompromiss bei der Wellenlänge 905 nm bestimmt, um unabhängig von der Sauerstoffsättigung zu sein. Bei den meisten Monitoren ist zudem ein Display verbaut, das ein stark skaliertes und gefiltertes Photoplethysmogramm (PPG) kontinuierlich ausgibt. Dieses und eine optionale Kennzahl für die Signalqualität erleichtern es dem Benutzer, Aussagen über die Güte der angezeigten Vitalparameter zu treffen.

Neben diesen wesentlichen Größen gibt es verschiedene weitere aus dem PPG abgeleitete Parameter. So wird aus den Intervallen der einzelnen Pulse die Herzratenvariabilität (HRV) bestimmt und somit kann auch auf ein möglicherweise vorliegendes Vorhofflimmern geschlossen werden [Lia+15; Kri+16]. Weiterhin kann man mit dem PPG die Atemfrequenz bestimmen und es gibt Ansätze, mithilfe eines Pulsoximeters Schlafapnoe zu erkennen [KKG16; Yad+18]. Wird das Pulsoximeter in der Peripherie eingesetzt und mit einem Elektrokardiogramm (EKG) kombiniert, lässt sich die Pulstransitlaufzeit (PTT) bestimmen und mit dieser z. B. der Blutdruck berechnen [Hel+16; Mar+18].

2.3.2 Aufbau eines Pulsoximeters

Den wesentlichen Aufbau eines Pulsoximeters und seine verwendeten Baugruppen zeigt Abbildung 2.8. Der Sensor ist aufgebaut aus zwei Emittlern und einem Detektor. Es kommen typischerweise zwei LEDs der Wellenlängen 660 nm und 905 nm sowie ein Photodetektor (typ. eine Si-Photodiode) zum Einsatz. Der gebräuchlichste Aufbau sieht eine

Transmissionsmessung vor, bei dem die LEDs und der Photodetektor sich gegenüberstehen. Aber auch Ausführungen in Reflexion sind möglich. Da nur ein Photodetektor vorliegt, werden die LEDs geeignet moduliert bzw. in einem alternierenden Taktschema (Zeitmultiplex-Verfahren) betrieben. Das Zeitmultiplex-Verfahren steuert die LEDs in vier Taktphasen an: LED_{660nm} , dark, LED_{905nm} , dark. Die Wiederholfrequenz dieser vier Phasen beträgt zwischen 50 Hz und 1 kHz. Die LEDs werden mit geregelten Stromquellen bzw. dedizierten LED-Treibern angesteuert, um eine definierte Stromstärke und damit eine definierte Lichtintensität zu erhalten. Ein Transimpedance Amplifier (TIA) transformiert den Photostrom des Photodetektors in eine Spannung und verstärkt diese. Die dem Photostrom proportionale Spannung digitalisiert schließlich ein Analog-Digital-Wandler (ADC). Der Prozessor ist für die Ansteuerung der LEDs (Taktschema und Stromstärke), das Auslesen der Photodetektorsignale und die damit verbundenen Regelaufgaben verantwortlich. Anschließend findet digitale Signalverarbeitung zur Berechnung von Vitalparametern aus den Sensorsignalen und die Bereitstellung dieser an die Schnittstellen zum Benutzer statt. Als Schnittstellen sind typischerweise ein Display, Bedienelemente sowie ein Lautsprecher vorgesehen. Es können aber auch weiterführende Schnittstellen bereitgestellt werden, z. B. um die Vitalparameterdaten einem Krankenhausinformationssystem zur Verfügung zu stellen.

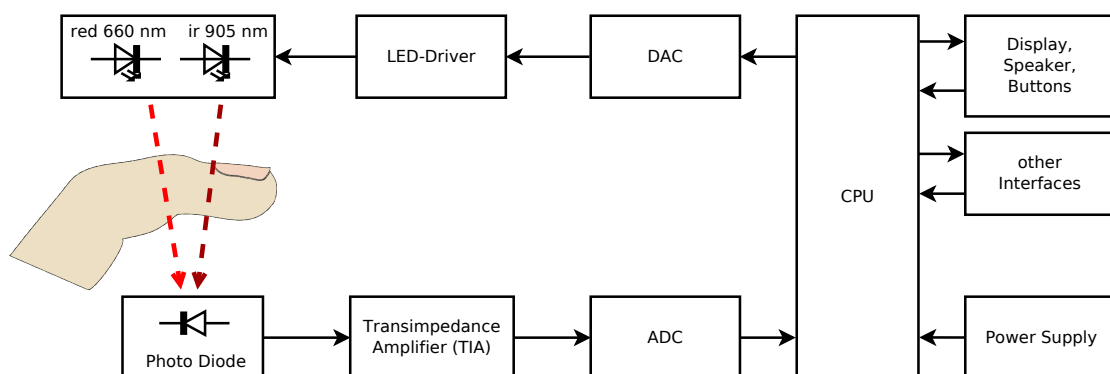


Abbildung 2.8 – Blocksaltbild eines Pulsoximeters

Auf die detaillierten Anforderungen der einzelnen Komponenten wird hier nicht eingegangen. Deren Auswahl und die Auslegung der Bauteile hat jedoch entscheidenden Einfluss auf die Funktion und Performance des Pulsoximeters. So sei hier als Beispiel der A/D-Wandler (ADC) genannt, der eine hinreichende Amplitudenauflösung bieten sollte, um das Transmissionssignal samt pulsatilem Anteil ausreichend genau aufzulösen. Da eine typische Transmission im Bereich von wenigen parts per million (ppm) liegt, die Extinktionskoeffizienten in dem entsprechenden Wellenlängenbereich über mehrere Dekaden reichen und die Perfusion ihrerseits typisch zwischen 1 % und 5 % liegt, sollte der verwendete ADC mindestens eine Auflösung von 14 Bit bieten. Entsprechende Überlegungen sind auch für die anderen Komponenten durchzuführen, um ein performantes Aufnahmesystem zu erhalten.

2.3.3 Verfahren zur Ratio-Berechnung

Um in der Pulsoximetrie eine Sauerstoffsättigung zu berechnen, wird im Allgemeinen das sogenannte Ratio of Ratios, kurz Ratio (R), benötigt (siehe vorheriger Abschnitt 2.3). Dieses Ratio ist das elementare Feature, mit dem auf die Sauerstoffsättigung geschlossen wird. Es gibt verschiedene Methoden, um dieses Ratio aus den Sensordaten zu berechnen. Einige der wichtigsten sollen hier erwähnt werden. Je nach Verfahren ist es jedoch nicht trivial diese geeignet umzusetzen und zu implementieren.

- **Peak-Methode:**
Die Transmissionssignale der Wellenlängen werden in einzelne Pulse aufgeteilt. Aus den Minima und Maxima dieser Pulse lässt sich nun je Puls ein Ratio bestimmen [Che+89; Käs94]. Robust gegen Artefakte wird diese Methode unter anderem durch die Mittelung über mehrere Pulse hinweg und durch die Akzeptanzkriterien die zur Verifikation eines Pulses führen. Zu diesen Akzeptanzkriterien zählen u. a. Vergleiche der Amplituden, der Periodendauer und der Pulsform.
- **Moving-Average:**
Nachdem im Zeitbereich die Transmissionssignale der beiden Wellenlängen in einen AC- und DC-Anteil gefiltert wurden, kann Sample für Sample das Ratio bestimmt werden. Um gegen Artefakte robust zu sein, wird ein gleitender Mittelwertfilter genutzt.
- **Frequency Domain:**
Die Transmissionssignale beider Wellenlängen werden in den Frequenzbereich transformiert. In diesem wird jeweils der DC-Anteil bestimmt. Der AC-Anteil ergibt sich aus der Amplitude der Fundamentalfrequenz (Herzrate) [RSS96; Käs99]. Diese Methode ist relativ robust gegen Störeinflüsse, solange diese fernab der Herzrate liegen.
- **Adaptive Filter:**
Von der Firma Masimo wird ein aufwendiges Verfahren genutzt, das sich adaptive Filter zunutze macht, die Discrete Saturation Transform (DST) [Dia+96]. Die DST ist Teil der Signal Extraction Technology (SET) [Gol+00], die mehrere verschiedene Algorithmen vereint. Bei der DST wird zu einem gegebenen Transmissionssignal je ein Referenzsignal für alle möglichen Sättigungen gebildet. Diese Referenzsignale werden neben dem IR-Signal als Eingang des adaptiven Filters genutzt. Nach der Filterung wird das Energiespektrum gebildet und die Sättigung mit der größten Energie gewählt.

2.4 Störeinflüsse bei der Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie ist einer Reihe von Störeinflüssen ausgesetzt, die eine robuste Messung alles andere als trivial gestalten. Infolge der Störeinflüsse kann es zu Haltezeiten, Messausfällen oder gar zu falschen Messwerten kommen. Einige wesentliche Probleme, die bei der Pulsoximetrie auftreten können, werden im Folgenden beschrieben:

- Vernachlässigung der dysfunktionalen Hämoglobinderivate
Liegt eines der dysfunktionalen Hämoglobinderivate MetHb oder COHb vor, so kommt es bei der Pulsoximetrie, die zwei Wellenlängen nutzt, unweigerlich zu Messfehlern. Der S_pO_2 wird fälschlicherweise zu hoch ausgegeben, woraufhin ein tatsächlicher Mangel an Sauerstoff eventuell nicht erkannt wird.
- Motion
Liegen Bewegungsartefakte (Motion) vor, kann es bei der Featureextraktion zu Problemen kommen, sodass das Ratio of Ratio falsch bestimmt wird, woraufhin es zu falschen Sättigungsmesswerten kommen kann. Häufig driftet der Wert des Ratios numerisch gegen 1, woraufhin die bestimmte Sauerstoffsättigung je nach R-Kurve gegen einen Wert von ca. 80 % driftet. Neben falschen Sättigungswerten kommt es zudem auch häufig zu Problemen bei der Bestimmung der Herzrate. Die Bewegungsartefakte können überdies in grundsätzlich zwei Arten aufgeteilt werden: transiente Artefakte und periodische Artefakte. Kurze transiente Artefakte sind oft verbunden mit einer Transmissionsänderung. Im Frequenzbereich nimmt die Energie bei niedrigen Frequenzen zu und überlagert die Frequenzen, die der Herzrate zuzuordnen sind. Periodische Artefakte kennzeichnen sich im Frequenzbereich mit erhöhten Amplituden bei den der Bewegung entsprechenden Frequenzen. Sind die Frequenzen der Herzrate und der Bewegung hinreichend weit voneinander entfernt und scharf abgegrenzt, stellen diese für die Feature-Extraktion im Frequenzbereich wenig Probleme dar.
- Low Perfusion
Liegt eine geringe Perfusion vor, sodass das AC- zu DC-Verhältnis dementsprechend besonders klein ist, nimmt auch die Signalqualität und das Signal to Noise Ratio ab. Darauffolgend kommt es bei den eingesetzten Algorithmen häufiger zu fehlerhaften Ratios. Ein weiteres Problem ist, dass sich bei geringer Perfusion Bewegungsartefakte verstärkt im Signal hervorheben.
- Low Transmission
Weist das Medium am Applikationsort eine zu hohe Absorption auf, da die Durchdringtiefe zu groß ist, wird nur ein sehr geringer Teil des eingestrahnten Lichts transmittiert. Daraufhin gerät die Analogschaltung – bestehend aus Photodetektor, Verstärker und A/D-Wandler – an ihre Grenzen und das Signal to Noise Ratio sinkt erheblich. Je nach vorliegender Perfusion gelangt das Messsystem an seine Auflösungsgrenzen. Wenn möglich sollte in einem solchen Fall der Sensor repositioniert und gegebenenfalls ein anderer Applikationsort gewählt werden.
- Sensorapplikation
Wird der Sensor nicht korrekt appliziert, kann es dazu kommen, dass von den LEDs emittiertes Licht auf direktem Wege, also ohne Durchdringen des Mediums, auf den Photodetektor trifft. Infolge dessen kann es zu einer Fehlbestimmung des Ratios und der Sauerstoffsättigung kommen. Bei Sensoren, die in Transmission arbeiten, sollte darauf geachtet werden, dass Emitter und Detektor sich gegenüberstehen.

- Umgebungslicht
Umgebungslicht, sei es von natürlicher oder künstlicher Quelle, kann durch das Medium, als auch direkt auf den Photodetektor treffen und die analoge Elektronik – bestehend aus Photodetektor, Verstärker und AD-Wandler – in den Bereich ihrer Sättigung bringen. Infolgedessen ist keine Messung mehr möglich.
- Nagellack
Verschiedene Nagellacke können das von den LEDs emittierte Licht unerwartet absorbieren und reflektieren, woraufhin eine Messung fehlerhaft oder sogar unmöglich sein kann, da nicht ausreichend Licht transmittiert wird.
- Kontrastmittel
In der medizinischen Diagnostik eingesetzte Kontrastmittel können die Ermittlung des Ratios verfälschen, woraufhin es zu falschen Sättigungswerten kommt.

2.5 Blutparameterbestimmung am Blutstrommodell

KRAITL [Kra08] hat ein Blutstrommodell entwickelt, bei dem ein Phantomfinger mit Vollblut durchströmt wird. An diesem kann äquivalent zur Pulsoximetrie ein entsprechender Sensor appliziert werden. Das Blutstrommodell bietet die Möglichkeit diverse Parameter des Vollblutes zu variieren. Diese sind im Wesentlichen:

- Sauerstoffkonzentration (sO₂)
- Methämoglobinkonzentration (MetHb)
- Carboxyhämoglobinkonzentration (COHb)
- Total-Hämoglobin-Konzentration(cHb)
- Herzrate (Pulsieren)

Zur Variation der Parameter kann Vollblut mit verschiedenen Gasen beaufschlagt werden. Eine Heizung regelt die Temperatur. Ein Pulsieren des Blutflusses im Phantomfinger lässt sich über Schlauchpumpen simulieren. Der Aufbau des Blutstrommodells ist schematisch in Abbildung 2.9 dargestellt.

Ausgehend von der Arbeit von KRAITL wurde hier das Blutstrommodell u. a. genutzt, um einen Messeffekt hinsichtlich cHb, MetHb und COHb zu zeigen. Daher sind verschiedene Manöver hinsichtlich dieser Parameter durchgeführt worden. Während eines jeden Manövers sind aus dem Blutstrommodell Blutproben entnommen und mittels einer BGA analysiert worden.

Nachdem ein Messeffekt hinsichtlich der untersuchten Blutparameter am Blutstrommodell gezeigt werden konnte [Kra08; FKE13], stellte sich die Frage, inwieweit sich diese positiven Ergebnisse in vivo auf den Menschen übertragen lassen.

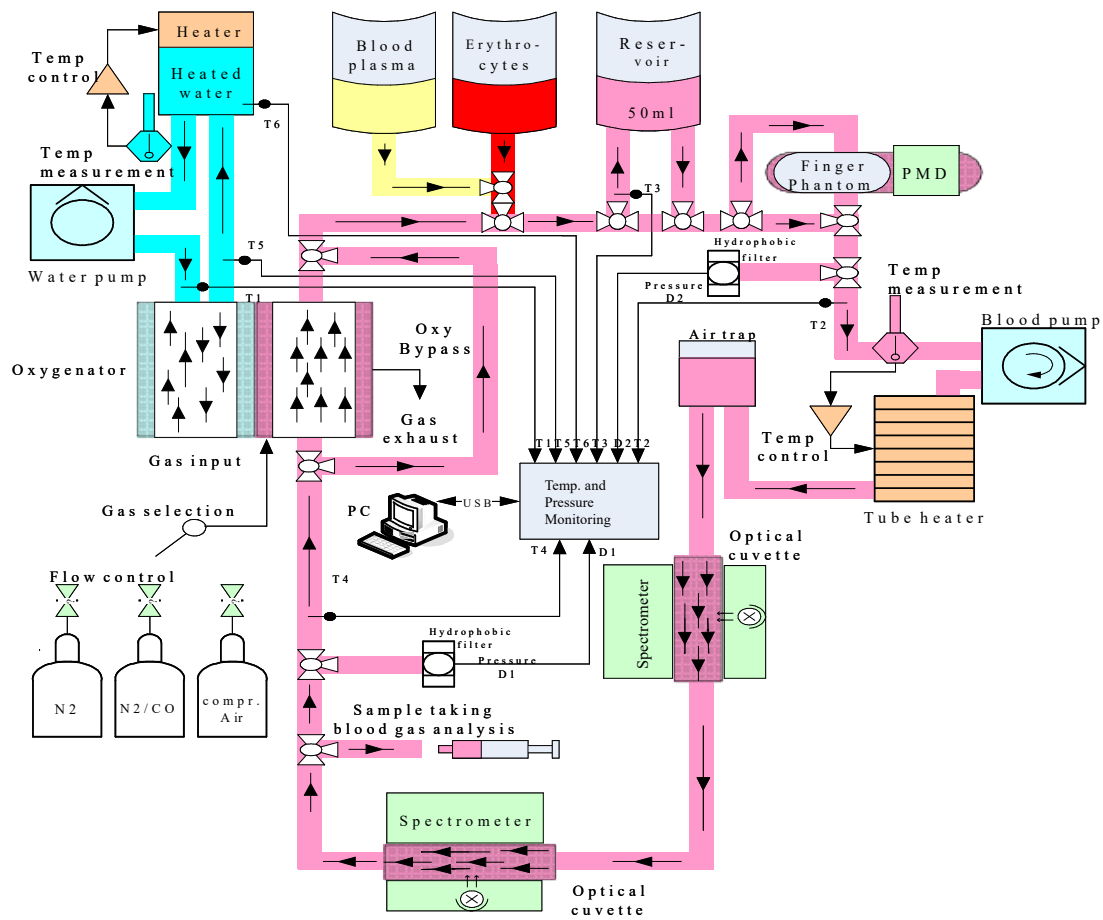


Abbildung 2.9 – Schematischer Aufbau des Blutstrommodells. Modifiziert nach [Tim+14]

3 Methoden der Blutderivatbestimmung

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die eingesetzten Verfahren und Methoden, mit denen gearbeitet wurde, um die gesuchten Blutparameter zu erhalten. Nach einer Darstellung der grundsätzlichen Vorgehensweise erläutert Abschnitt 3.2 den Aufbau und die Eigenschaften des Sensors. Darauf folgt Abschnitt 3.3 mit der Beschreibung der Datenerhebung, der auch die Beschreibung der Generierung von synthetischen Messdaten zur Erweiterung der Datenbasis speziell in Grenzbereichen der Blutparameter enthält. Daran schließt sich die Darstellung der eingesetzten Verfahren zur Merkmalsextraktion (Abschnitt 3.4) an, bevor Abschnitt 3.5 auf die Modelle zur Blutparameterbestimmung aus den extrahierten Merkmalen eingeht.

3.1 Grundsätzliche Vorgehensweise

Der in dieser Arbeit genutzte Ablauf zur Bestimmung von Blutparametern ist im Wesentlichen der Folgende. Parallel zur Erhebung von Messdaten werden Referenzwerte bestimmt. Die Verarbeitung der Messdaten und deren Speicherung zusammen mit den Referenzwerten in einer Datenbank schließen sich an. Es wird nun ein Modell gebildet, welches aus den Messdaten auf den Referenzwert schließt. Anschließend wird das Modell auf die Datenbank angewandt, um dessen Güte zu beurteilen. Das Vorgehen der Messwertaufnahme und dessen Verarbeitung ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Die Daten werden in vivo beim Tierversuch bzw. am Menschen erhoben. Dazu zeichnet das Sensorsystem Photoplethysmogramme verschiedener Wellenlängen auf, während der Referenzwert mittels Blutgasanalyse (BGA) oder einem anderen auf dem Markt zur Verfügung stehenden Gerät bestimmt wird. Während die Referenzwerte direkt in die Datenbank einfließen, durchlaufen die Daten des Sensorsystems eine komplexe Verarbeitung.

Aus den Photoplethysmogrammen der Messdatensätze werden markante Features extrahiert. Zu diesen Features zählen die typischen Größen der Pulsoximetrie:

- ACs (der einzelnen Wellenlängen)
- DCs (der einzelnen Wellenlängen)
- daraus gebildet die Perfusionen (AC / DC)
- daraus folgend die Ratios für verschiedene Wellenlängenkombinationen

Zur Bestimmung der Features durchlaufen die Rohsignale eine Vorverarbeitung, in der eine rudimentäre Filterung stattfindet, um hochfrequentes Rauschen zu eliminieren. Diese ist in Form eines Tiefpassfilters mit einer Grenzfrequenz von 15 Hz ausgeführt. Anschließend werden die Signale in sich überlappende Blöcke zerteilt und verschiedenen Algorithmen übergeben. Die einzelnen Algorithmen bestimmen unabhängig voneinander

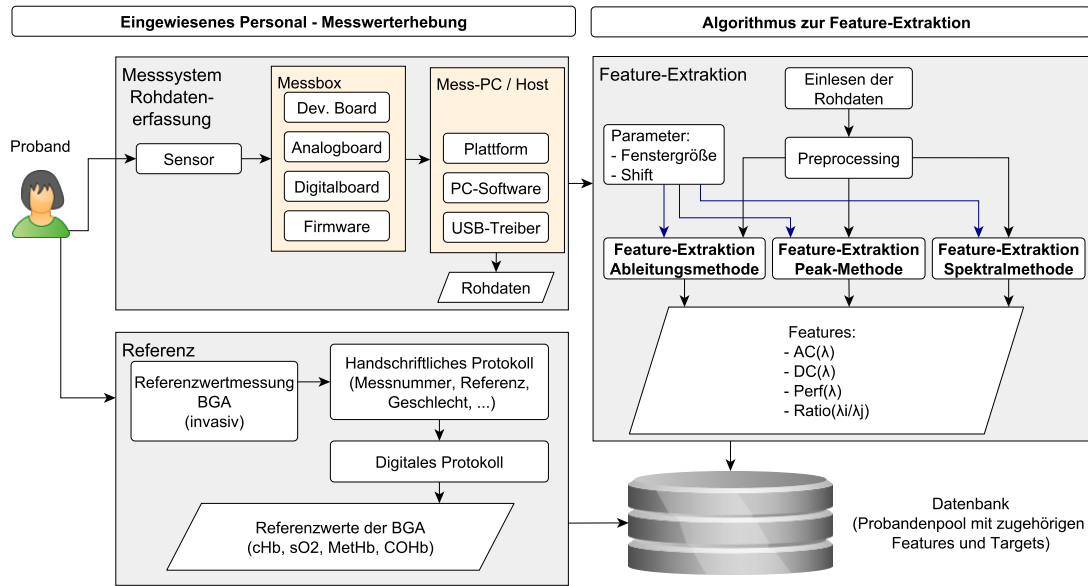


Abbildung 3.1 – Messwertaufnahme: Messdaten des Sensorsystems sowie Referenzwerte werden verarbeitet und in einer Datenbank gespeichert.

verschiedene Features. Durch die Aufteilung in sich überlagernde Blöcke kann jedes Merkmal als Signal über der Zeit bestimmt werden.

Die Blocklänge sollte hier so gewählt werden, dass hinreichend Informationen aus den Pulswellen vorhanden sind, also genügend Pulse in einem Block erscheinen, und auf der anderen Seite der zu bestimmende Zielparameter in dieser Zeit keinen Schwankungen unterworfen ist. Dafür hat sich eine Blocklänge zwischen 5 und 30 Sekunden bewährt. Die Überlappungslänge der Blöcke stellt ebenfalls einen Kompromiss dar. Je größer die Überlappung, desto größer der Rechenaufwand und die anfallende Datenmenge. Es zeigte sich, dass eine Verschiebung der Blöcke um eine Sekunde geeignet ist. So ist eine hinreichende zeitliche Auflösung gegeben und die aus den Blöcken ermittelten Features können als kontinuierlich angesehen werden.

Als Feature-Extraktionsmethoden werden hier drei Methoden eingesetzt, die sowohl im Zeit- wie auch Frequenzbereich arbeiten. Eine detaillierte Beschreibung findet sich im Abschnitt 3.4. Die extrahierten Features werden nun ebenfalls in der Datenbank gespeichert.

Im Anschluss an die Datenerhebung und Feature-Extraktion schließt sich die Modellbildung und deren Validierung an. Dazu erfolgt eine Separierung der Features wie auch der Referenzgrößen¹ in einen Trainings- und einen Testdatensatz. Es wird ein mathematisches Modell erstellt, mit dessen Hilfe sich aus den Features auf das Target schließen lässt. Die Modellparameter bestimmen sich aus dem Trainingsdatensatz. Da die Verteilung der Daten hinsichtlich ihrer Referenzgröße nicht einer Gleichverteilung entsprechen, findet teilweise eine Gewichtung statt, um diese Einflüsse weitestgehend zu kompensieren.

¹Im Folgenden werden Target bzw. Zielgröße synonym mit Referenzgröße und Referenzwert bezeichnet.

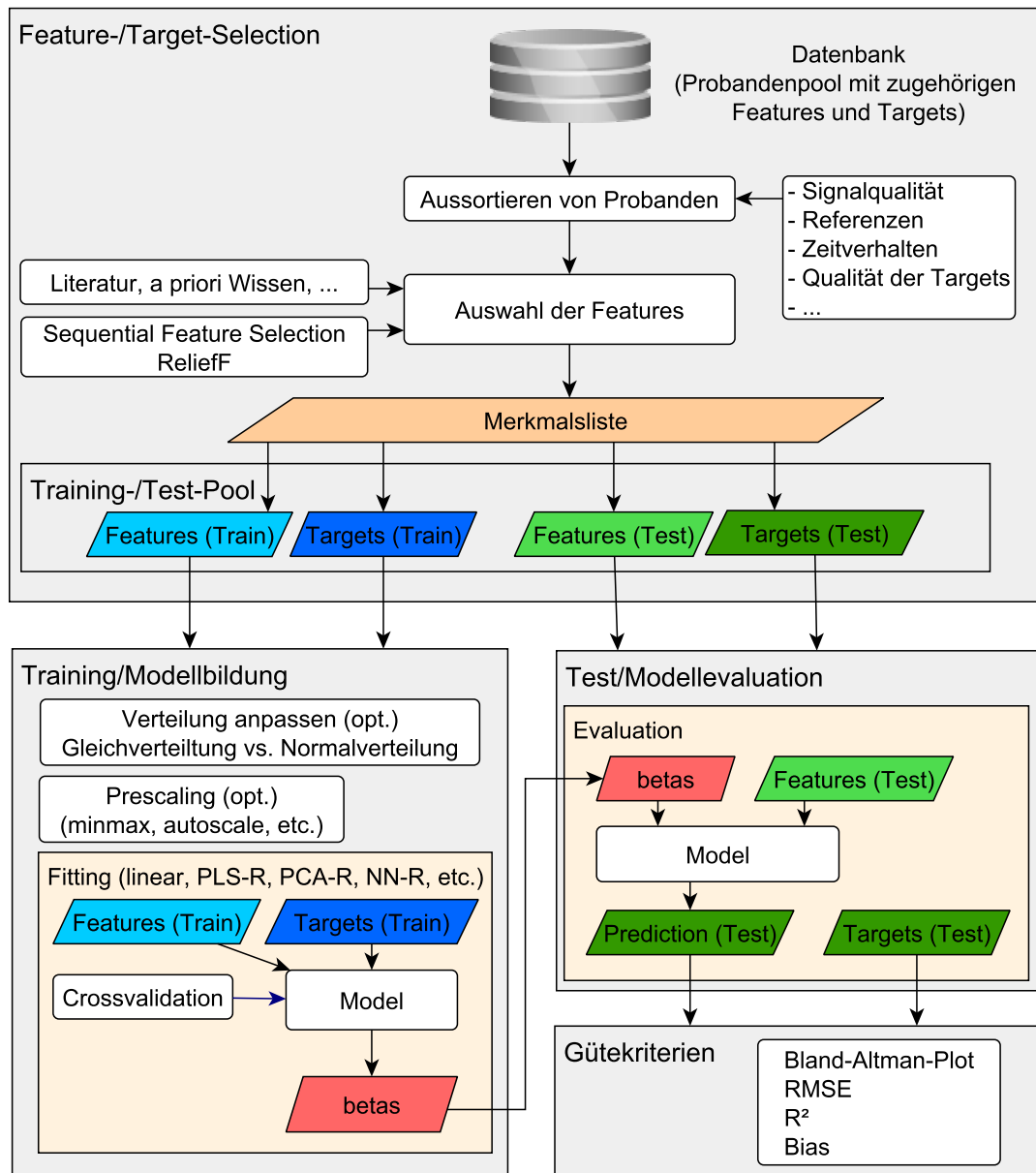


Abbildung 3.2 – Modellbildung und Validierung: Der Datensatz wird in einen Trainings- und Testdatensatz getrennt und dem Modell zugeführt.

Außerdem werden die Features teilweise skaliert, um eine spätere Bewertung der Feature-Einflüsse zu erleichtern. Hierzu wird der Z-score² bzw. das Min-Max-Verfahren³ genutzt. Im Anschluss findet eine Validierung des Modells mit dem Testdatensatz statt. In der Validierungsphase werden verschiedene Parameter bestimmt, die Information über die Güte des Modells angeben. Dieses Schema ist auch in Abbildung 3.2 gezeigt.

Da teilweise der Stichprobenumfang nicht ausreichend groß ist, um verlässliche Aussagen über die Güte der Regression zu erhalten und da hoch parametrisierte Modelle teilweise dazu neigen, sich an die Datenlage zu adaptieren (Overfitting), ist eine Aufteilung in einen Test- und einen Trainingsdatensatz essenziell. Es bietet sich hier auch an, das Prinzip der Crossvalidation [Bis06] einzusetzen. Damit wird eine geringe Datengrundlage weitestgehend ausgeglichen und das Regressionsmodell neigt nicht zum Overfitting. Die Verarbeitung erfolgt hauptsächlich mit Leave-One-Out-Crossvalidation und 10-Fold-Crossvalidation⁴. Als Ergebnis der Validierung werden verschiedene Gütekriterien sowie die Statistik nach Bland-Altman [AB83] betrachtet:

- RMSE – Root Mean Square Error zwischen Modellergebnis und Referenzwert
- R^2 – quadratischer Korrelationskoeffizient zwischen Modellergebnis und Referenzwert
- Bias – Offset zwischen Modellergebnis und Referenzwert
- Bland-Altman Plot
- Standardabweichung der Differenzen zwischen Modellergebnis und Referenzwert
- Präzision – RMSE einer linearen Regression zwischen den Modellergebnissen und den Referenzwerten.

Weitere Erläuterungen zu den Kennzahlen finden sich im Anhang A.3. Anhand der Gütekriterien kann im Anschluss das Modell zur Bestimmung der Blutparameter bewertet, adaptiert und optimiert werden.

3.2 Sensorsystem

Es kommt ein Sensor zum Einsatz, der im Aufbau einem klassischen S_pO_2 -Sensor ähnelt. Der Hauptunterschied liegt in den verwendeten Wellenlängen. Abbildung 3.3 zeigt einen schematischen Sensoraufbau.

Es werden hier sowohl Wellenlängen genutzt, die in Transmission, als auch Wellenlängen, die in Reflexion arbeiten. Die LEDs sind dabei jeweils in einem Chip integriert. Es

²Skalierung der Variable x auf die Standardabweichung σ nach Korrektur auf den Mittelwert μ : $z = \frac{x-\mu}{\sigma}$

³Skalierung der Variable x auf den Bereich $[0, 1]$: $z = \frac{x-\min(x)}{\max(x)-\min(x)}$

⁴Die Crossvalidation (Kreuzvalidierung) ist ein statistisches Testverfahren. Eine Datenmenge mit N Elementen wird dabei in k (möglichst gleichgroße) Teilmengen aufgeteilt. Es werden dann sukzessive k Versuche durchgeführt, bei denen nacheinander jeweils eine Teilmenge als Testmenge und die verbliebenen als Trainingsmengen genutzt werden. Bei $k = 10$ spricht man von 10-Fold-Crossvalidation, bei $k = N$ von Leave-One-Out-Crossvalidation.

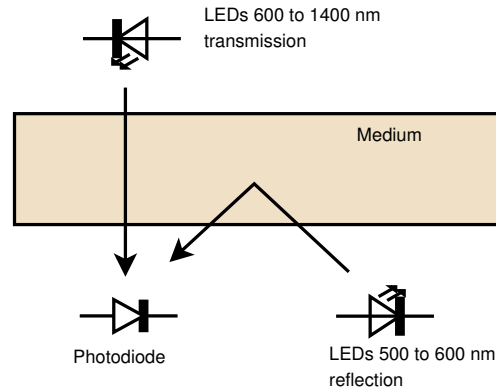


Abbildung 3.3 – Schematischer Sensoraufbau mit LEDs, die in Transmission und Reflexion arbeiten

kann daher vereinfachend davon ausgegangen werden, dass eine punktförmige Einstrahlung sowohl für die Transmission als auch für die Reflexion stattfindet. Der LED-Chip der Transmission ist gegenüber der Photodiode platziert, während der LED-Chip der Reflexionswellenlängen neben der Photodiode in einem Abstand von ca. 2 mm angeordnet ist.

Im Wesentlichen wurden Sensoren mit zwei verschiedenen Optiken eingesetzt. Unter Optik ist hier die Anordnung und Kombination aus LEDs und Photodioden zu verstehen. Bei dem Sensorsystem 1 wurden zwei Photodetektoren genutzt, eine Photodiode aus dem Halbleitermaterial Silizium (Si) für den Wellenlängenbereich 500 nm bis 1 000 nm und eine Photodiode aus dem Halbleitermaterial Indiumgalliumarsenid (InGaAs) für den Wellenlängenbereich 800 nm bis 1 500 nm. Die verwendeten Wellenlängen stellt die Tabelle 3.1 dar. Zur weiteren Beurteilung der LEDs wurden deren Spektren mit Spektrometern der Firma Ocean Optics sowie der Firma JETI Technische Instrumente GmbH aufgenommen. Aus den gemessenen Spektren werden die folgenden drei Größen bestimmt:

1. Max – Wellenlänge der maximalen Amplitude
2. Centroid – Schwerpunktwellenlänge zur Charakterisierung des „Mittelpunkts“ gemäß Formel 3.1
3. FWHM – Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum) zur Charakterisierung der Bandbreite der LED; „Breite“ bei halber Amplitude

$$\lambda_{\text{centroid}} = \frac{\sum \lambda(n)s(n)}{\sum s(n)} \quad (3.1)$$

Dabei sind:

| | |
|-----------------------------|---|
| $\lambda_{\text{centroid}}$ | Schwerpunktwellenlänge (centroid) [nm] |
| $\lambda(n)$ | Wellenlänge [nm] des n-ten Bins des Spektrometers |
| $s(n)$ | Amplitude des n-ten Bins |

Die normalisierten Spektren sind in den Abbildungen 3.4 für das Sensorsystem 1 und 3.5 für das Sensorsystem 2 gezeigt. Die Normalisierung erfolgte hier jeweils auf die maximale Amplitude je LED. Es zeigte sich, dass die Emitter mit einer FWHM von bis zu 75 nm und einer Abweichung des Centroid vom Max von maximal 16 nm nicht ideal sind. Jedoch standen zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung keine anderen optischen Aufbauten zur Verfügung.

Tabelle 3.1 – Sensorsystem: Verwendete Wellenlängen der beiden Sensorsysteme mit zugehörigen Vermessungsgrößen: Wellenlänge des Maximums (Max), des Schwerpunkts (Centroid) und die Halbwertsbreite (FWHM).

| Sensorsystem 1 | | | | | |
|----------------|--------------|----------|----------|---------------|-----------|
| λ [nm] | Anordnung | Detektor | Max [nm] | Centroid [nm] | FWHM [nm] |
| 635 | Transmission | Si | 633 | 633 | 20 |
| 660 | Transmission | Si | 655 | 654 | 21 |
| 805 | Transmission | InGaAs | 807 | 802 | 30 |
| 905 | Transmission | Si | 900 | 890 | 56 |
| 1 300 | Transmission | InGaAs | 1 299 | 1 283 | 75 |

| Sensorsystem 2 | | | | | |
|----------------|--------------|----------|----------|---------------|-----------|
| λ [nm] | Anordnung | Detektor | Max [nm] | Centroid [nm] | FWHM [nm] |
| 518 | Reflexion | Si | 517 | 524 | 31 |
| 587 | Reflexion | Si | 588 | 587 | 15 |
| 635 | Transmission | Si | 635 | 632 | 16 |
| 660 | Transmission | Si | 658 | 657 | 20 |
| 760 | Transmission | Si | 754 | 748 | 29 |
| 805 | Transmission | Si | 802 | 796 | 28 |
| 905 | Transmission | Si | 900 | 894 | 54 |
| 970 | Transmission | Si | 964 | 952 | 72 |

Die Optiken sind in unterschiedliche Gehäusebauformen integriert, sodass sie für verschiedene Anwendungszwecke genutzt werden können. Als Sensorausführungen kommen ein Y-Sensor und ein Fingersensor zum Einsatz. Der Y-Sensor kann flexibel an den Applikationsort angepasst werden, während es sich beim Fingersensor von den Geometrien her um einen gewöhnlichen S_pO_2 -Sensor handelt. Hier wurde bei einem bestehenden Sensorgehäuse lediglich die Optik ersetzt. In den Sensoren sind jeweils die gleichen Optiken verbaut, sodass sie sich in ihren optischen Eigenschaften vergleichbar verhalten.

Die LEDs sowie die Photodetektoren werden im Multiplex-Verfahren angesteuert. Es wird eine Abtastfrequenz von 75 Hz je Wellenlänge genutzt. Auf die konkrete Regelung der LED-Ströme wird hier nicht eingegangen. Ziel war es jedoch, neben eingeschwungener LEDs, ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Das Sensorsystem wurde in Kooperation mit der Firma bluepoint MEDICAL erstellt. Dieses umfasst neben dem eigentlichen Sensor auch die Hardware, welche zum Ansteuern benötigt wird. Abbil-

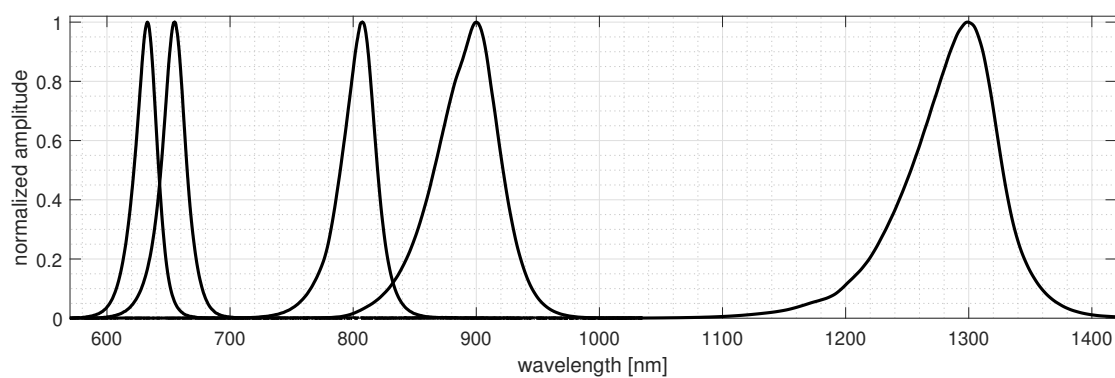


Abbildung 3.4 – Spektrum der LEDs des Sensorsystems 1. Die Amplitude ist auf den jeweiligen Maximalwert normiert.

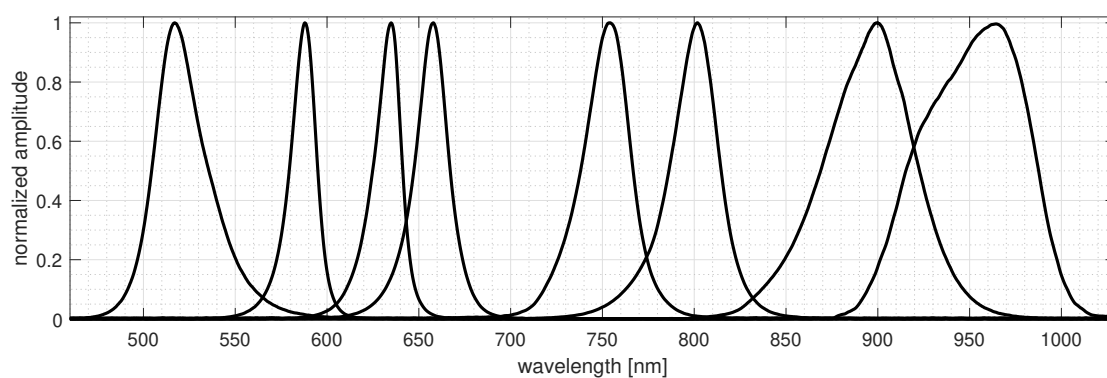


Abbildung 3.5 – Spektrum der LEDs des Sensorsystems 2. Die Amplitude ist auf den jeweiligen Maximalwert normiert.

Abbildung 3.6 zeigt das Development Board, welches per USB mit einem Host-PC verbunden wird. Das Analog-/Digitalboard ist galvanisch von der USB-Schnittstelle getrennt, um etwaigen Anforderungen der elektrischen und der Patientensicherheit zu entsprechen. Der Fingersensor wird mit einem ca. 1 m langen Kabel mit dem Analogboard verbunden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind das entsprechende Gehäuse sowie der Host-PC samt Aufnahmesoftware hier nicht dargestellt. Das Sensorsystem 1 aus Abb. 3.6 kam für die Aufnahme von Messdaten für die cHb- und MetHb-Bestimmung zum Einsatz, siehe Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2.

Das Messsystem für die Tierversuche, siehe Abschnitt 3.3.3, zur Bestimmung der Parameter MetHb und COHb verwendet das Sensorsystem 2. Der Aufbau unterscheidet sich leicht, da eine andere Optik und dementsprechend auch ein modifiziertes Analog-/Digitalboard verwendet wird. Beide Sensorsysteme erfassen auch die Sauerstoffsättigung.

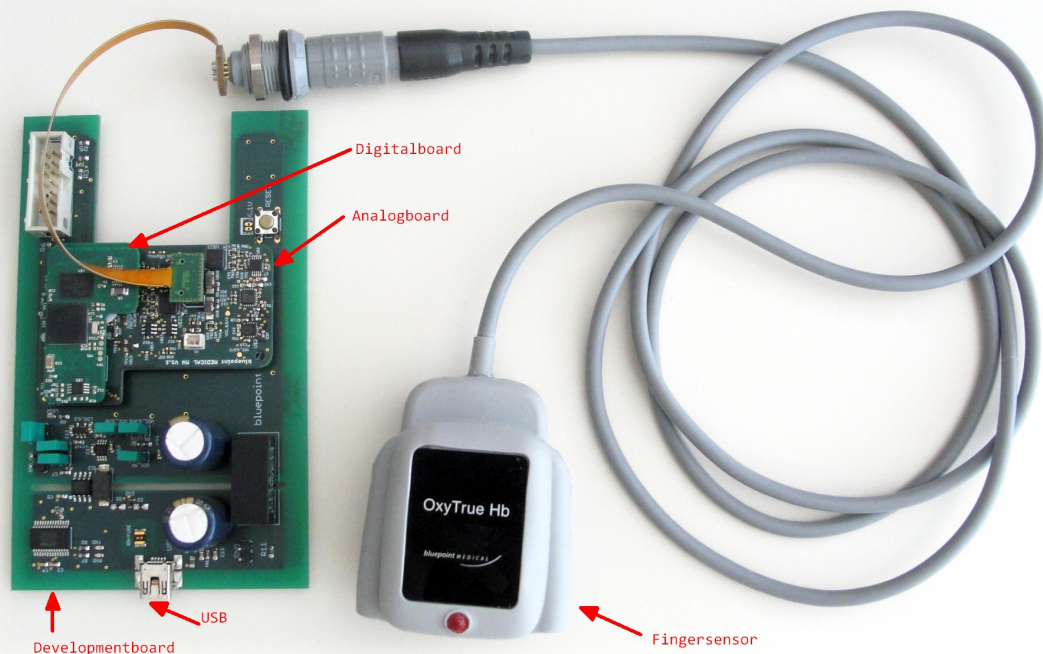


Abbildung 3.6 – Developmentboard mit aufgesetztem Analog-/Digitalboard und zugehörigem Fingersensor zur Messung von cHb am Menschen.

3.3 Datenerhebung

Ziel der Datenerhebung ist es, einen Datenpool zu erhalten, der aus nichtinvasiven Sensor- und Referenzdaten besteht, um im Nachgang einen Zusammenhang zwischen den Sensor- und den Referenzdaten herzustellen. Wichtige Komponenten der Datenerhebung sind:

- Verschiedene Probanden (Physiologie und Physiognomie)

- Anzahl der verschiedenen Messungen
- Anzahl der wiederholten Messungen an einem Probanden (Reproduzierbarkeit)
- Güte der verwendeten Referenzgeräte
 - BGA-Gerät ABL 625, Radiometer Medical ApS Group, Kopenhagen
 - BGA-Gerät ABL 800, Radiometer Medical ApS Group, Kopenhagen
 - BGA-Gerät Rapid Point 500, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen
 - Hemo Cue, Radiometer Medical ApS Group, Kopenhagen
- Bereichsvariation der entsprechenden Blutparameter

Selbstverständlich muss eine Datenerhebung allen einschlägigen Vorschriften und Ethikprinzipien entsprechen. Zusammen mit anderen organisatorischen Aspekten sorgten die Arbeitsgruppe für medizinische Sensorik der Universität Rostock und der Kooperationspartner bluepoint MEDICAL freundlicherweise für die Compliance mit diesen Regeln.

Zur Gewinnung von Trainings- und Testdaten wurden Human-Messdaten in einer kleinen Studie an der University of California, San Francisco (UCSF) erhoben⁵. Für die kritischeren Messungen zu den Parametern MetHb und COHb fanden Tierversuche mit Schweinen an der Universität Rostock statt⁶.

Die Studien und weitere Analysen fanden im Rahmen der Verbundprojekte BlueGed (V-360-F-165-2013/034) und ZEREBRO (TBI-V-1-015-VBW-006) statt und wurden finanziell vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit des Bundeslandes Mecklenburg-Vorpommern gefördert.

3.3.1 Daten zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration

Aus früheren Messungen stehen photoplethysmographische Datensätze zur Verfügung, die geeignet sind auf den Parameter der Hämoglobinkonzentration (cHb) zu schließen. Diese Datensätze umfassen u. a. die folgenden Daten/Parameter:

- Messdaten
 - ca. 40 Sekunden photoplethysmographische Messdaten
 - invasiver cHb-Messwert erhoben mit HemoCue
 - invasiver cHb-Messwert erhoben mit Referenzblutprobe und BGA
 - jeweils mit S_pO_2 im physiologischen Bereich ($\geq 95\%$)
- Probandendaten
 - Geschlecht
 - Hand (links/rechts)

⁵Zulassungsnummer: 10-00437 – University of California at San Francisco Committee on Human Research

⁶Aktenzeichen: 7221.3-1-007/15 – Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei (LALLF) Mecklenburg-Vorpommern



Abbildung 3.7 – Nachgestellter Messplatzaufbau zur Rohdatenerfassung: Aufnahme-PC, Messbox, Fingersensor, IR-Heizstrahler, Protokoll, optionale Armablage und exemplarische Applikation des Fingers im Sensor.

– Finger

Diese Datensätze wurden durch Selbstversuche weiter ergänzt. Dazu applizierte man den Sensor u. a. am Mittelfinger der nicht dominanten Hand und führte eine Messung von ca. 40 Sekunden durch. Exemplarisch ist der Messaufbau in Abbildung 3.7 gezeigt. Der Arm lag dabei ruhig auf einer Armablage. Das Sensorsystem war an einen Messcomputer angeschlossen, der die Rohdaten des Sensorsystems speichert und eine Verknüpfung der Daten mit den Referenzwerten ermöglicht. Referenz-cHb-Werte wurden mittels HemoCue aus einer Blutprobe der Fingerbeere sowie optional mittels BGA aus einer venösen Blutprobe bestimmt[Tim+15].

3.3.2 Erhebung von Daten in einer SpO₂- und MetHb-Humanstudie

An der University of California, San Francisco (UCSF), wurde im Bickler Lab eine Sauerstoff- und MetHb-Studie durchgeführt. Vorbereitend erhielten die Probanden einen arteriellen Zugang an der Arteria radialis zur Entnahme von arteriellen Blutproben. Mit dessen Hilfe ermittelte eine BGA den Sauerstoff- und den MetHb-Referenzwert. Ein weiterer Zugang in der Vena brachialis zur Injektion von Natriumnitrit und Methylenblau diente zur Variation des MetHb-Wertes.

Eine Sauerstoffsättigung wurde durch Inhalation von Stickstoff eingeleitet. Ein erneutes Anheben der Sauerstoffsättigung fand durch Inhalation von Raumluft bzw. 100 % Sauerstoff statt. Eine Aufsättigung von MetHb geschah durch Injektion von Natriumnitrit, während ein Abbau des MetHb durch Injektion von Methylenblau erfolgte.

Der Versuch mit einem Probanden benötigte ca. eine Stunde. Zu Beginn fand stets eine Sauerstoffsättigung statt. Dabei wurde angestrebt, stabile Plateaus von mindestens 30 s zu erhalten. Während der Plateauphasen wurden Blutproben aus der Arterie entnommen und mit einer BGA analysiert, um einen Referenzwert zu erhalten. Als Referenz waren hier besonders die Parameter sO₂ und MetHb von Interesse. Anschließend erfolgte eine

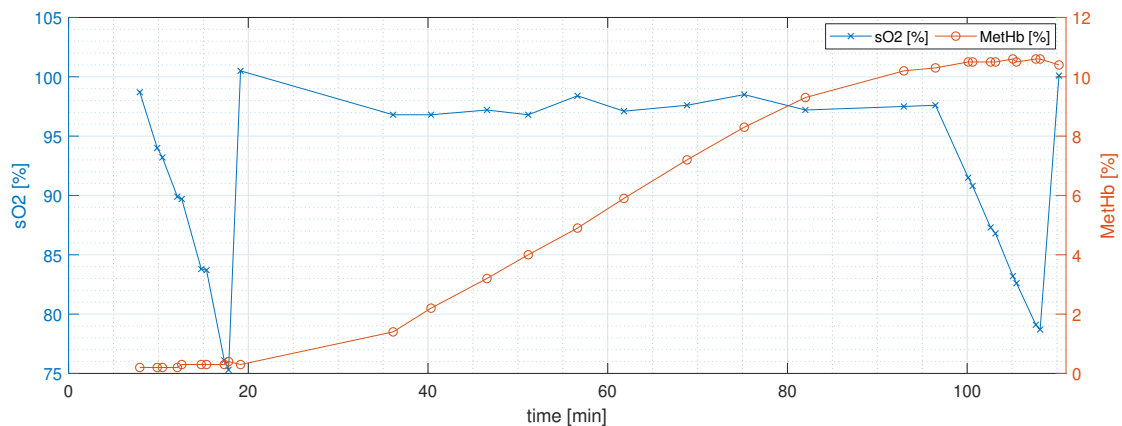


Abbildung 3.8 – Typisches Manöver eines MetHb-Versuchs an der UCSF.

Aufsättigung, bis annähernd wieder eine Sauerstoffkonzentration von 100 % sO_2 erreicht war. Im Anschluss daran folgte eine Aufsättigung von MetHb auf bis zu 15 %. Diese wurde durch Injektion von Natriumnitrit induziert. War der maximale MetHb-Wert erreicht, folgte eine erneute Sauerstoffentsättigung. Ziel der erneuten Sauerstoffentsättigung war es, Quereinflüsse von Sauerstoff und MetHb zu beobachten. Abbildung 3.8 zeigt die Referenzwerte der BGA für ein typisches Manöver.

3.3.3 Erhebung von Daten im Tierversuch

Am Institut für Experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock wurden Tierversuche durchgeführt, um eine Tauglichkeit des Messsystems bei verschiedenen COHb-, MetHb- und Sauerstoffkonzentrationen zu untersuchen [Gew+17; Tim+17; Tim+16]. Dazu wurden Versuchsschweine narkotisiert und beatmet. Um die Sauerstoffkonzentration zu variieren, wurde der Inhalationsluft Stickstoff beigefügt. Eine Variation des COHb erfolgte durch Inhalation von Kohlenstoffmonoxid (CO) und eine Aufsättigung des MetHb durch Injektion von Natriumnitrit. Natriumnitrit zeigte bei den Tierversuchen nur einen geringen Effekt hinsichtlich der MetHb-Konzentration. Da es außerdem die kardiorespiratorischen Parameter der Tiere negativ beeinflusste, wurde es im Verlauf der Studie durch 4-DMAP ersetzt.

Zur Entnahme von Blutproben wurde ein arterieller Zugang in der Arteria iliaca gelegt. Zu Beginn eines Versuchs fand jeweils eine Sauerstoffentsättigung statt. Dabei strebte man eine minimale Sättigung von 60 % sO_2 an. Anschließend wurde das Schwein mit 100 % Sauerstoff beatmet, um die Aufsättigung zu beschleunigen und unnötigen Stress des Tieres zu vermeiden. Dann folgte eine Variation von COHb bzw. MetHb. Hierbei strebte man jeweils Konzentrationen von maximal 40 % COHb bzw. MetHb an. Schließlich wurden die drei Parameter Sauerstoff, COHb und MetHb parallel verändert, um deren gegenseitige Beeinflussung mit dem Sensor nachzuweisen. Während des Versuchs erfolgte zu aussagekräftigen Zeitpunkten die Entnahme einer arteriellen Blutprobe und deren Analyse durch drei BGA-Geräte. Während der relativ schnellen Sauerstoffentsättigung fanden die Blutentnahmen in kürzeren Abständen und während der langsameren COHb-

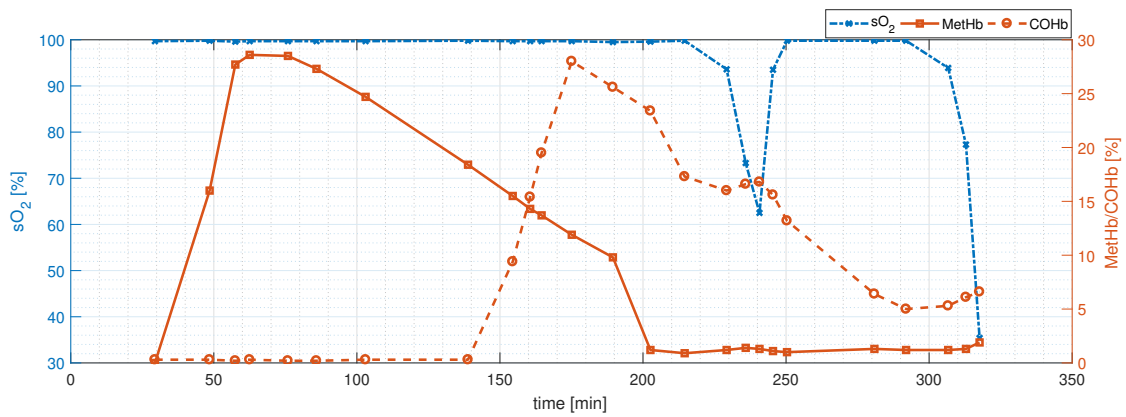


Abbildung 3.9 – Exemplarisches Manöver eines Tierversuchs.

bzw. MethHb-Variation in längeren Abständen statt. Zusätzlich wurden Blutproben vor einer Variation bzw. in Plateauphasen erhoben. Die Referenzwerte eines typischen Manövers präsentiert Abbildung 3.9. Die Applikation der optischen Sensoren am Schwein stellt Abbildung 3.10 dar. Ein gewöhnlicher S_pO₂-Sensor am Ohr platziert diente als Referenz. Neben dem Referenzsensor wurde der Multiwave-Sensor, der als Y-Sensor ausgeführt ist, ebenfalls am Ohr appliziert. Der zweite Multiwave-Sensor, der als Fingersensor ausgeführt ist, wurde am Schwanz angebracht.

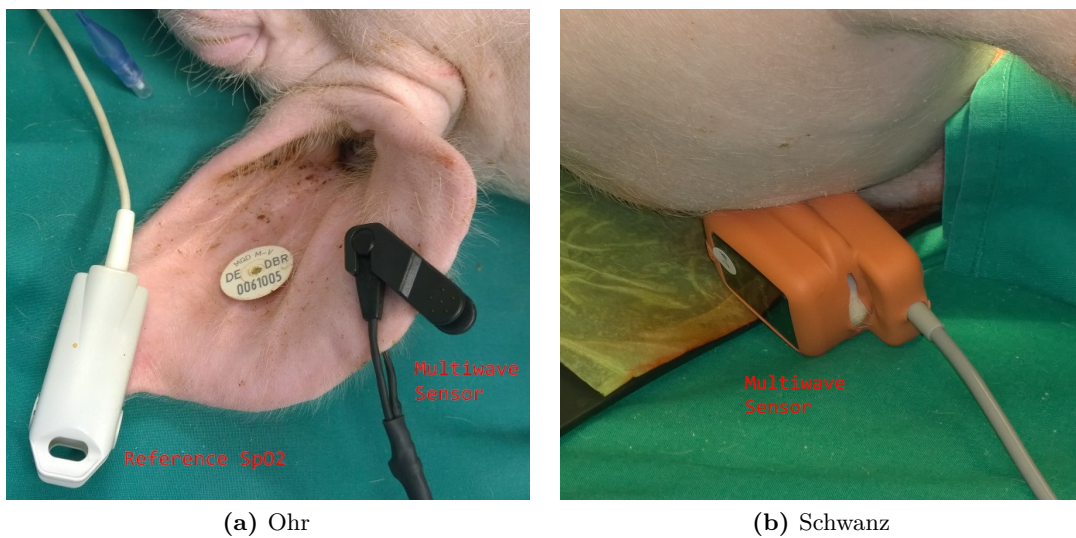


Abbildung 3.10 – Sensorapplikation am Schwein: (a) zeigt die Applikation des Multiwave-Sensors sowie des Referenz-S_pO₂-Sensors am Ohr; (b) zeigt die Applikation des Multiwave-Sensors am Schwanz des Schweins.

3.3.4 Generierung synthetischer Transmissionssignale

Da nur wenige Humandatensätze vorliegen und diese bezüglich des Parameters c_{Hb} eine nur geringe Variation aufweisen, sollten synthetisch generierte Signale die nicht erfassten Bereich auffüllen und so potenziell zu genaueren Auswertemodellen führen. Dafür sollten nun synthetische Transmissionssignale für verschiedene Wellenlängen, Hämoglobinkonzentrationen und Sauerstoffkonzentrationen gebildet und im Nachgang der Feature-Extraktion zugeführt werden.

Im ersten Schritt wurden synthetische Photoplethysmogramme, ausgehend von den Extinktionskoeffizienten aus Abbildung 2.2 und den Gleichungen 2.6 sowie 2.9, für verschiedene Sauerstoffsättigungen und konstante Hämoglobinkonzentration generiert. Abbildung 3.11 stellt diese Transmissionssignale für die Wellenlängen 660 nm und 905 nm dar. Bei der Wahl der übrigen Parameter für z. B. die verschiedenen Schichtdicken und eingestrahlten Intensitäten, wie sie auch im optischen Schichtmodell (Abbildung 2.4) schon angedeutet wurden, orientierte man sich an realen Fingern und Pulsoximetern.

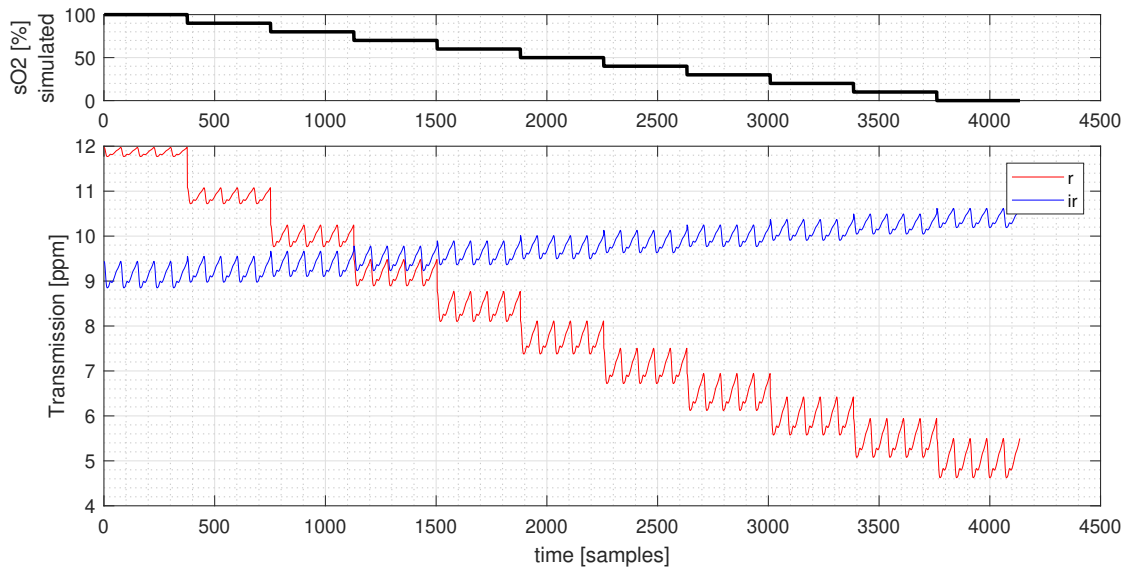


Abbildung 3.11 – Synthetische Signale des optischen Schichtmodells für ein Pulsoximeter mit Simulation verschiedener Sauerstoffsättigungen.

Im zweiten Schritt fand die Bildung synthetischer Transmissionssignale für verschiedene Hämoglobinkonzentrationen und Sauerstoffsättigungen statt. Dazu dienten hinsichtlich der spezifischen Absorptionskoeffizienten die folgenden Überlegungen.

Der Absorptionskoeffizient der Hämoglobinderivate hängt unter anderem sowohl von der Wellenlänge, als auch von der Hämoglobinkonzentration ab, siehe auch Gleichung 2.6. Ab einer Wellenlänge von ca. 1200 nm gleichen sich die Absorptionskoeffizienten von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin immer mehr dem Verlauf des Absorptionskoeffizienten von Wasser an. Es kann überdies vereinfachend davon ausgegangen werden, dass sich die beiden Hämoglobinderivate isosbestisch verhalten, oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin den gleichen Absorptionskoeffizienten haben. Abbildung 3.12 zeigt diesen Verlauf.

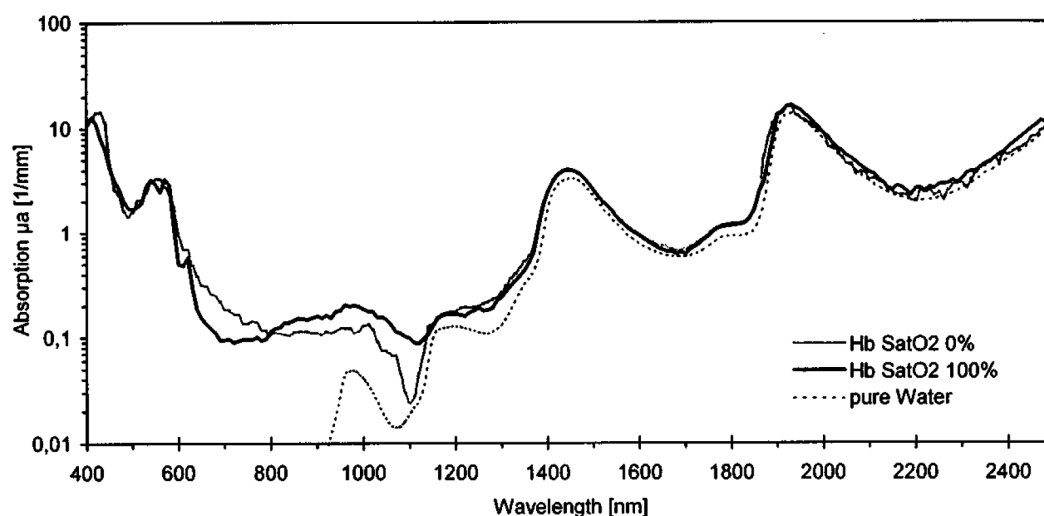


Abbildung 3.12 – Absorptionsspektrum für oxygeniertes Hämoglobin, desoxygeniertes Hämoglobin und Wasser (Hkt = 5 % und cHb = 18 g/dl). Nach [Rog+99]

In Abbildung 3.13 ist basierend auf Extinktionskoeffizienten aus der Literatur [Rog+99; Pra99] der Absorptionskoeffizient für verschiedene Hämoglobinkonzentrationen dargestellt. Im Bereich bis 1100 nm nimmt die Absorption des Hämoglobins mit der Gesamtkonzentration des Hämoglobins zu. Bei Wellenlängen von über 1100 nm wird hingegen davon ausgegangen, dass die Absorption von Wasser die Absorption von Hämoglobin überlagert. Bei der gewählten Wellenlänge von 1300 nm ist demnach keine Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration zu erwarten.

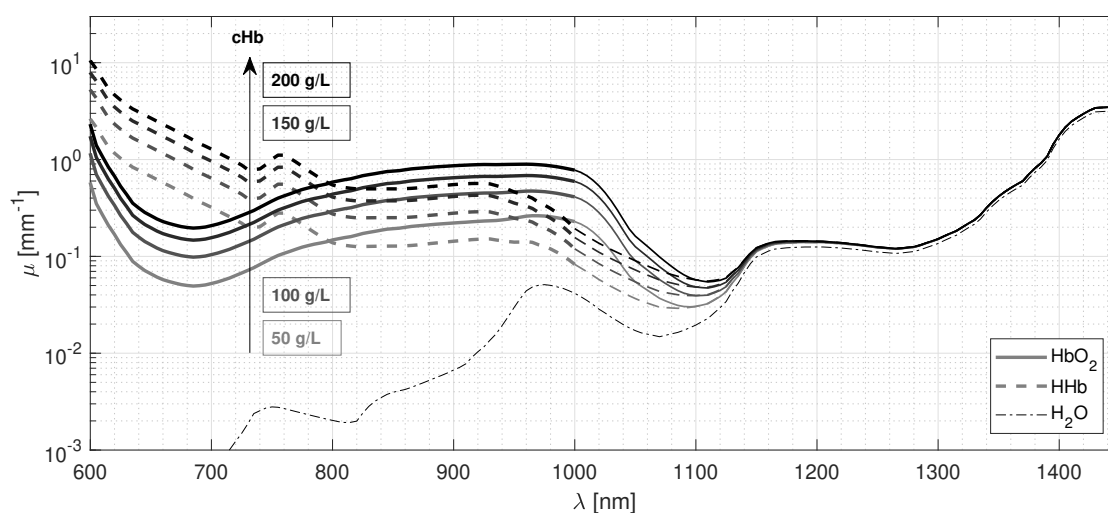


Abbildung 3.13 – Absorptionsspektrum für oxygeniertes Hämoglobin, desoxygeniertes Hämoglobin bei verschiedenen Hämoglobinkonzentrationen und Wasser.

Die Hämoglobinkonzentration wurde dazu zwischen 5 g/dl und 25 g/dl variiert und die Sauerstoffkonzentration zwischen 100 % und 94 %. Niedrigere Sättigungen wurden nicht

verwendet, da im ersten Schritt von physiologischen Sauerstoffsättigungen ausgegangen wird. Die übrigen Parameter orientieren sich an realen Schichtdicken von Fingern und mittleren Absorptionskoeffizienten von Gewebe. Aus den so ermittelten Transmissionsignalen lassen sich Features – die Ratios – berechnen, wie in Abschnitt 2.3 bzw. 3.4 beschrieben.

Abbildung 3.14 zeigt exemplarisch die Verläufe der Features $R_{805/1300}$ und $R_{660/905}$. In der Dissertation von KRAITL wurde für das Feature $R_{805/1300}$ der Zusammenhang zwischen diesem und der Hämoglobinkonzentration wie folgt herausgearbeitet [Kra08]:

$$cHb = \log_{10}(e) \cdot \frac{R_{805/1300} \cdot \mu_a^{H_2O}(\lambda_{1300}) \cdot M_{Hb}}{\epsilon_{HbO_2}(\lambda_{805})} \quad (3.2)$$

Dabei sind:

| | |
|-----------------------------------|---|
| cHb | Gesamthämoglobinkonzentration [g/l] |
| $R_{805/1300}$ | Feature bzw. Ratio der Wellenlängen 805 nm und 1 300 nm |
| $\mu_a^{H_2O}(\lambda_{1300})$ | Absorptionskoeffizient von Wasser bei der Wellenlänge 1 300 nm |
| M_{Hb} | Molare Masse des Hämoglobins: $M_{Hb} = 64\,500$ g/mol |
| $\epsilon_{HbO_2}(\lambda_{805})$ | Extinktionskoeffizient von oxygeniertem Hämoglobin der Wellenlänge 805 nm |

Bei dem Feature $R_{805/1300}$ zeigt sich wie erwartet eine Unabhängigkeit von der Sauerstoffsättigung. Zudem entspricht der Verlauf dem von KRAITL. Bei dem Feature $R_{660/905}$ ist hier wie erwartet eine klare Abhängigkeit zur Sauerstoffsättigung zu erkennen. Die Sensitivität gegenüber der Hämoglobinkonzentration ist hingegen sehr gering. Ähnlich verhält es sich bei den übrigen Features, bei denen die Wellenlänge 1 300 nm nicht involviert ist.

Die so erhaltenen Features können genutzt werden, um den realen Datenbestand zu ergänzen. Dies kann sinnvoll sein, da es schwierig ist, Probanden mit unphysiologischen Hämoglobinkonzentrationen zu erhalten, also besonders niedrige ($cHb < 10$ g/dl) oder hohe ($cHb > 18$ g/dl). Überlagert man die synthetischen Features mit den real ermittelten, so fällt auf, dass diese nicht übereinander liegen, siehe dazu Abbildungen 4.15 in Abschnitt 4.3.1 der Resultate. Daher werden die synthetischen Features teilweise mit einer Offsetkorrektur beaufschlagt, um vom Verlauf her qualitativ dem der real ermittelten Features zu entsprechen.

Anschließend kann ein Regressionsmodell trainiert und getestet werden, um zu prüfen, ob die Ergänzung mit synthetischen Daten zu einer Verbesserung der Vorhersage der Gesamthämoglobinkonzentration führt.

Um zu beschreiben, inwieweit die Ratios von den Konzentrationen der einzelnen Hämoglobinderivate (HbO_2 , HHb , $MetHb$ und $COHb$) abhängen, wird das Verfahren aus dem vorherigen Abschnitt, welches auf Gleichung 2.9 beruht, erweitert. Dazu werden nun neben den Termen für HbO_2 und HHb auch Terme für $MetHb$ und $COHb$ berücksichtigt:

$$I(t) = I_0 \cdot e^{-\mu_a^{Gew} \cdot d_{Gew}} \cdot e^{-(S_v O_2 \cdot \mu_a^{HbO_2} + (1 - S_v O_2) \cdot \mu_a^{HHb} + MetHb \cdot \mu_a^{MetHb} + COHb \cdot \mu_a^{COHb}) \cdot d_{ven}} \cdot e^{-(S_a O_2 \cdot \mu_a^{HbO_2} + (1 - S_a O_2) \cdot \mu_a^{HHb} + MetHb \cdot \mu_a^{MetHb} + COHb \cdot \mu_a^{COHb}) \cdot d_{art}(t)} \quad (3.3)$$

Dabei sind:

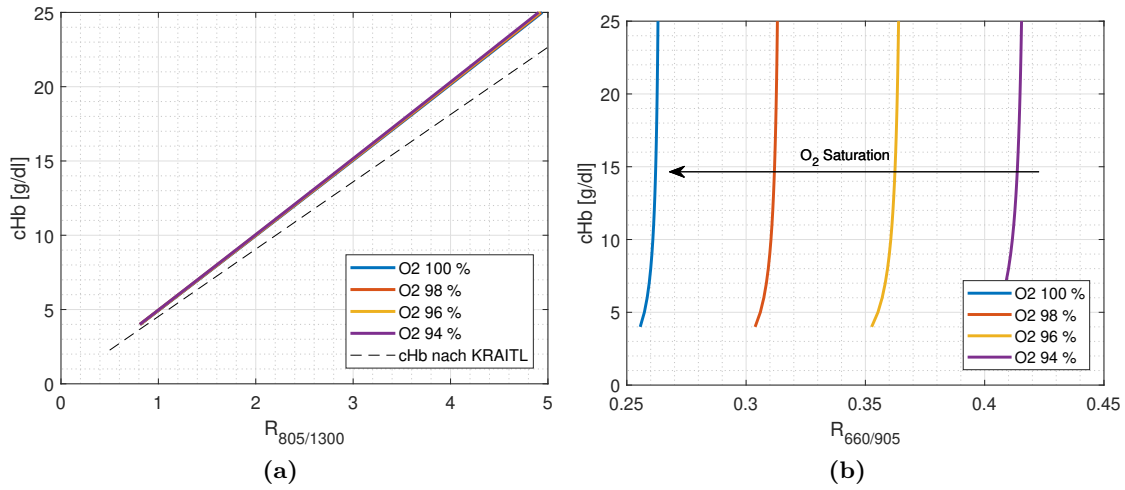


Abbildung 3.14 – Generierte cHb-Signale: In a) Verlauf des Features $R_{805/1300}$ ($\lambda_1 = 805 \text{ nm}$, $\lambda_2 = 1300 \text{ nm}$) und in b) $R_{660/905}$ ($\lambda_1 = 660 \text{ nm}$, $\lambda_2 = 905 \text{ nm}$) in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffsättigung.

| | |
|--|--|
| I_0 | Intensität des eingestrahnten Lichts |
| μ_a^{Gew} | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient des Gewebes |
| d_{Gew} | Schichtdicke des durchstrahlten Gewebes |
| $S_v O_2, S_a O_2$ | Sauerstoffkonzentration [%] des venösen bzw. des arteriellen Blutes |
| MetHb | Konzentration [%] des Methämoglobins im Verhältnis zum Gesamthämoglobin |
| COHb | Konzentration [%] des Carboxyhämoglobins im Verhältnis zum Gesamthämoglobin |
| $\mu_a^{\text{HbO}_2}, \mu_a^{\text{HHb}}$ | Wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizienten des oxygenierten bzw. des desoxygenierten Hämoglobins |
| μ_a^{MetHb} | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient des Methämoglobins |
| μ_a^{COHb} | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient des Carboxyhämoglobins |
| d_{ven} | Als konstant angenommene Schichtdicke des venösen Gefäßes |
| $d_{\text{art}}(t)$ | Zeitlich abhängige Schichtdicke des arteriellen Gefäßes |

Die Sättigung an MetHb bzw. COHb sei ähnlich wie der $S_a O_2$ definiert als Konzentrationsverhältnis des entsprechenden Hämoglobinderivates zur Gesamthämoglobinkonzentration:

$$\begin{aligned}
 \text{MetHb} &= \frac{c_{\text{MetHb}}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{HHb}} + c_{\text{MetHb}} + c_{\text{COHb}}} \\
 \text{COHb} &= \frac{c_{\text{COHb}}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{HHb}} + c_{\text{MetHb}} + c_{\text{COHb}}}
 \end{aligned}
 \tag{3.4}$$

Weiterhin wird als Bedingung für die Gleichung 3.3 vorausgesetzt, dass die Summe der Sättigungen der vier verschiedenen Hämoglobinderivate stets 100 % beträgt. Damit lassen sich – wie zuvor auch schon – unter Annahme von typischen Werten für die übrigen Parameter, Transmissionssignale für verschiedene Wellenlängen und Konzentrationen der Hämoglobinderivate erstellen. Aus diesen Transmissionssignalen lassen sich dann die Features berechnen.

3.4 Feature-Extraktion

Der Fokus der Feature-Extraktion liegt auf der Bestimmung der Ratios. Als Ratio wird hier das Verhältnis zweier Perfusionen verschiedener Wellenlängen zueinander verstanden (siehe auch Abschnitt 2.3). Die Bestimmung dieser Ratios erfolgt in der vorliegenden Arbeit mit drei Methoden, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Jede dieser Methoden liefert zu einer Wellenlängenkombination ein Ratio. Die Grundidee der drei Verfahren entstammt der Literatur. Hier fand eine Weiterentwicklung statt, um den jeweiligen Algorithmus toleranter gegen Störeinflüsse zu machen und eine spätere Umsetzung auf Mikroprozessorebene zu ermöglichen. Anhand von synthetischen Signalen und Realdaten wird im Anschluss gezeigt, dass die drei hier vorgestellten Methoden vergleichbare Ergebnisse liefern.

3.4.1 Ableitungsmethode

Die Ableitungsmethode arbeitet im Zeitbereich (Time Domain) und bestimmt das Ratio gemittelt über ein zeitliches Fenster. Die Methode wird von BAKER [BY11] beschrieben und hier modifiziert genutzt. Das dabei zu betrachtende Fenster besteht aus N Samples, wobei N so gewählt werden sollte, dass einerseits mehrere Pulsschläge erfasst werden, andererseits jedoch langsame, transiente Änderungen im Signal nicht zu stark ins Gewicht fallen. Es wird nun die Ableitung nach der Zeit für die Transmissionssignale der Wellenlängen λ_1 und λ_2 mittels Faltung mit einem geeigneten Filterkernel approximiert. Der DC-Anteil ist hier als arithmetisches Mittel der Transmissionssignale definiert. Werden nun die Ableitungen und die Mittelwerte der Transmissionssignale ins Verhältnis gesetzt, ergibt sich ein kontinuierliches Ratio. Da dieses in der Praxis jedoch nicht zu nutzen ist, wird das kontinuierliche Ratiosignal mit der *Median*-Funktion gemittelt. Der Median wird hier genutzt, da dieser robuster gegen Ausreißer ist als die *Mean*-Funktion. Zusammenfassend ist das Ratio in Gleichung (3.5) dargestellt. Abbildung 3.15 zeigt dazu exemplarisch, wie sich aus Transmissionssignalen zweier Wellenlängen das Ratio bestimmt.

$$R = \text{median} \left\{ \frac{s_1[n] * h[n]}{s_2[n] * h[n]} \cdot \frac{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N s_2[n]}{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N s_1[n]} \right\} \quad (3.5)$$

Dabei sind:

| | |
|----------|--|
| R | Ratio |
| $s_i[n]$ | Zeitdiskretes Transmissionssignal einer spezifischen Wellenlänge λ_i |
| $h[n]$ | Ableitungsfiterkernel |

3.4.2 Peak-Methode

Die Peak-Methode arbeitet ebenfalls im Zeitbereich (Time Domain) und analysiert einzelne Pulse und extrahiert aus diesen den AC- und DC-Anteil je Wellenlänge. Aus dem Verhältnis ergibt sich das Ratio, wie es in den Gleichungen (3.6) bis (3.8) beschrieben wird. Schematisch ist dies auch in Abbildung 3.16 gezeigt. Die Grundzüge der Methode

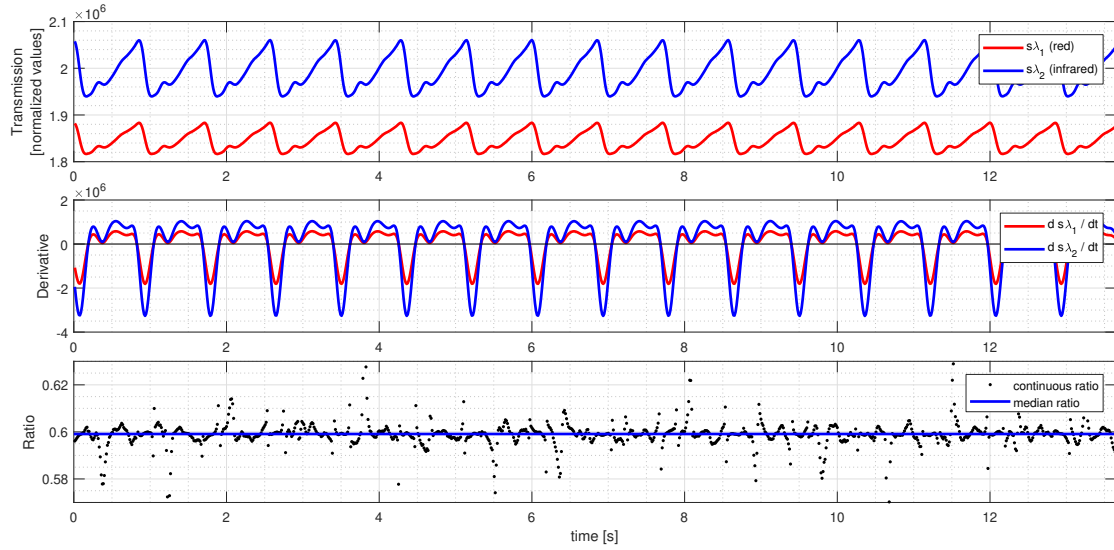


Abbildung 3.15 – Exemplarische Signale zur Bestimmung des Ratios mit der Ableitungsmethode.

entstammen von CHEUNG [Che+89]; hier findet eine entsprechende Adaption und Nutzung statt. Die Herausforderung besteht darin, lokale Maxima und Minima zu den Zeiten t_{\max} und t_{\min} zu bestimmen. Diese beschreiben gleichzeitig Systole sowie Diastole eines Herzschlages. Der entsprechende Algorithmus sollte so robust sein, dass einerseits keine Pulse übersprungen werden, andererseits eine Dikrotie nicht fälschlicherweise als Puls erkannt wird.

$$AC_{\lambda} = s_{\lambda}(t_{\max}) - s_{\lambda}(t_{\min}) \quad (3.6)$$

$$DC_{\lambda} = \frac{s_{\lambda}(t_{\max}) + s_{\lambda}(t_{\min})}{2} \quad (3.7)$$

$$R_{\lambda1/\lambda2} = \frac{AC_{\lambda1}/DC_{\lambda1}}{AC_{\lambda2}/DC_{\lambda2}} \quad (3.8)$$

Dabei sind:

| | |
|-------------------------|---|
| s_{λ} | Transmissionssignal der Wellenlänge λ |
| $AC_{\lambda i}$ | Amplitude des Transmissionssignals s_i der Wellenlänge λ_i |
| $DC_{\lambda i}$ | Gleichanteil des Transmissionssignals s_i der Wellenlänge λ_i |
| t_{\max} | Zeit, zu der das Transmissionssignal ein lokales Maximum aufweist |
| t_{\min} | Zeit, zu der das Transmissionssignal ein lokales Minimum aufweist |
| $R_{\lambda1/\lambda2}$ | Ratio of Ratios der Wellenlängen $\lambda1$ zu $\lambda2$ |

Zur Bestimmung der Zeiten t_{\max} und t_{\min} wird die erste Ableitung nach der Zeit gebildet. Im Anschluss erfolgt die Überprüfung verschiedener Kriterien, die zur Erkennung eines Maximums und dazugehörigen Minimums erfüllt sein müssen:

- Auf ein Maximum muss in unmittelbarer Nähe ein Minimum folgen.

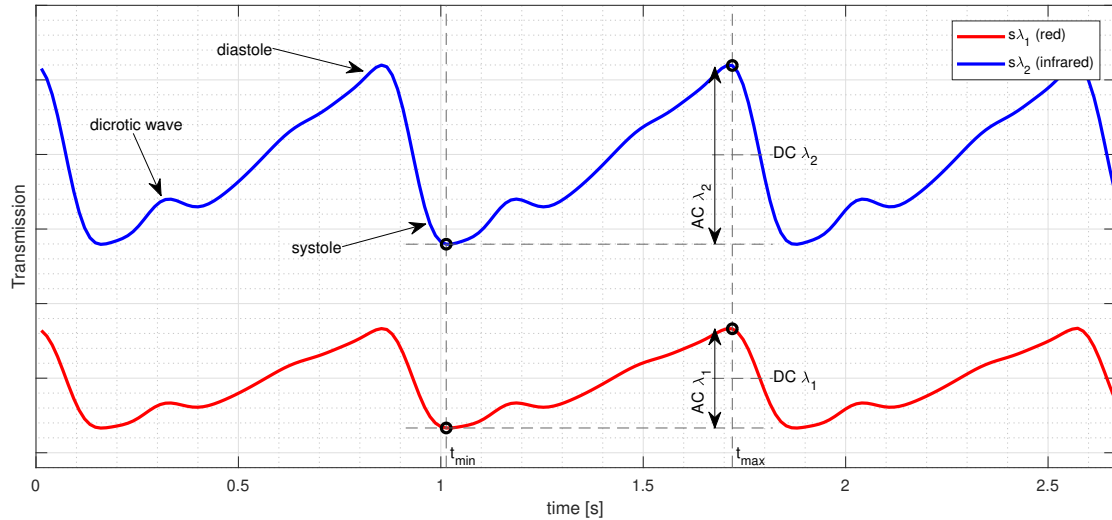


Abbildung 3.16 – Exemplarische Signale zur Bestimmung des Ratios mit der Peak-Methode.

- Der zeitliche Abstand zweier Maxima bzw. Minima muss physiologisch plausibel sein.
- Eine mögliche Dikrotie darf nicht größer sein als das vorherige Maximum.
- Die Zeit der Diastole ist länger als die Zeit der Systole.
- Der ermittelte AC- bzw. DC-Anteil sowie die Pulslänge passen zur Historie.
- Das ermittelte Ratio liegt im physiologischen Bereich.

Es gilt hier, die entsprechenden Kriterien aufeinander abzustimmen, sodass der Algorithmus auch robust arbeitet, wenn Störeinflüsse wie Bewegungsartefakte oder Rauschen vorhanden sind. Dazu dient auch eine anschließende Mittelung über 4, 8 oder 16 Pulse.

3.4.3 Spektralmethode

Bei dieser Methode erfolgt die Transformation der Transmissionssignale beider Wellenlängen in den Frequenzbereich (Frequency Domain). In der spektralen Darstellung werden anschließend die Harmonischen bestimmt, die die Herzaktivität und somit Herzrate widerspiegeln. Werden nun die Amplituden der Fundamentalfrequenz der Wellenlängen ins Verhältnis gesetzt, ergibt sich das Ratio. Das Grundprinzip wird von KÄSTLE beschrieben [Käs99], jedoch findet hier eine andere Vorgehensweise zur Extraktion der Fundamentalfrequenz statt. Um robuster gegen Störeinflüsse zu werden, werden die Amplituden der Oberwellen ebenfalls berücksichtigt. Das Vorgehen lässt sich im Einzelnen wie folgt beschreiben:

1. Aufnahme der Transmissionssignale der Wellenlängen λ_1 und λ_2 mit der Länge N Samples. Hierbei sollte N so gewählt werden, dass mehrere Herzschläge in dem

Signal vorhanden sind, jedoch eine Herzratenvariabilität nicht die Periodizität stört. Des Weiteren empfiehlt es sich, dass N eine Zweierpotenz ist, um die FFT optimal zu nutzen. Es hat sich gezeigt, dass N so zu wählen ist, dass sich eine Zeit zwischen 5 und 20 Sekunden ergibt.

2. Bestimmen der Gleichanteile $DC_{\lambda 1}$ und $DC_{\lambda 2}$ der Transmissionssignale. Hier bietet es sich an, den arithmetischen Mittelwert des Transmissionssignals als DC zu wählen. Es ist jedoch auch möglich, den DC unter Zuhilfenahme eines Tiefpassfilters als kontinuierliches Signal zu bestimmen.
3. Subtraktion des Gleichanteils von dem Transmissionssignal beider Wellenlängen.
4. Normalisierung auf den Gleichanteil. Dieser Schritt ist notwendig, um im späteren Verlauf ein korrektes Ratio zu erhalten.
5. Applizieren einer geeigneten Fensterfunktion. Es hat sich empirisch gezeigt, dass sowohl das Hann-, als auch das Hamming-Fenster geeignete Funktionen sind.
6. Transformation in den Frequenzbereich mittels Fast Fourier Transformation (FFT). Es wird an dieser Stelle das Spektrum beider Transmissionssignale bestimmt. Die logarithmische Darstellung Magnitude in dB ist hier nicht notwendig, da im weiteren Verlauf das Verhältnis der Magnituden der beiden Transmissionssignale relevant ist.
7. Bestimmen der Fundamentalfrequenz und der Harmonischen, die die Herzrate widerspiegeln.
8. Bestimmen des Ratios. Dazu werden die Magnituden der Fundamentalfrequenz sowie der ersten beiden Oberwellen je Transmissionssignal summiert. Anschließend ergibt sich aus dem Verhältnis der Summen das Ratio.

Abbildung 3.17 stellt exemplarisch ein Transmissionssignal mit zugehörigem Spektrum dar. Während die Schritte zum Bilden des Spektrums trivial erscheinen, liegt die Herausforderung in der Ermittlung der Fundamentalfrequenz und der zugehörigen Harmonischen. Es gilt, das Nutzsignal auch zu erkennen, wenn dieses mit Störeinflüssen überlagert ist, wie es bei Rauschen oder Bewegungsartefakten der Fall ist. Um diese Aufgabe adäquat zu lösen, müssen mehrere Kriterien erfüllt sein, damit die Fundamentalfrequenz als valide gilt. Dazu gehören:

- Existenz eines ausgeprägten Maximums im Spektrum, welches sich im physiologischen Bereich (0.5 Hz bis 4 Hz) befindet.
- Existenz von Harmonischen. Diese sind maximal ausgeprägt.
- Die Fundamentalfrequenz sowie deren Harmonische heben sich klar vom Grundrauschen ab.
- Die Fundamentalfrequenz, deren Harmonische sowie die zugehörigen Amplituden passen zur Historie.
- Die Amplitude der Fundamentalfrequenz ist größer als die der Harmonischen.

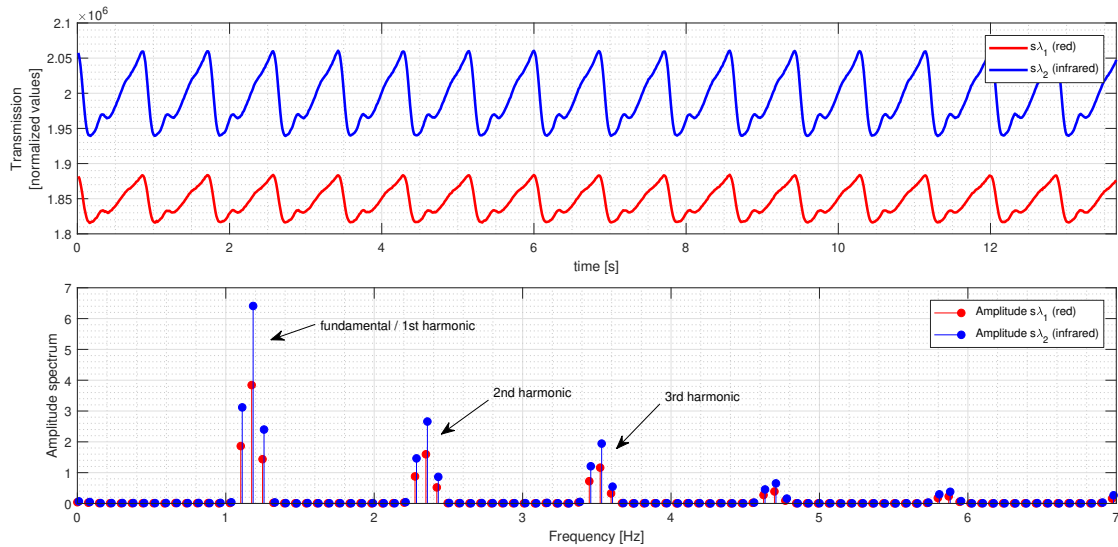


Abbildung 3.17 – Exemplarische Signale zur Bestimmung des Ratios mit der Spektralmethode.

3.4.4 Bildung des Signal-Rausch-Verhältnisses

Die Feature-Extraktion sollte mit möglichst optimalen Signalen arbeiten können. Aus diesem Grund findet eine Vorverarbeitung der Signale statt. Speziell wird das Signal-Rausch-Verhältnis (engl. Signal to Noise Ratio, SNR) genutzt, um mit Artefakten behaftete Signalanteile zu finden und zu maskieren, um diese von einer weiterführenden Verwendung auszuschließen. Das SNR ist definiert als:

$$SNR = \frac{P_{\text{signal}}}{P_{\text{noise}}} \quad (3.9)$$

Dabei sind:

P_{signal} Leistung des Nutzsignals
 P_{noise} Leistung des Störsignals

In dieser Arbeit hat sich bewährt, anstatt der Leistungsverhältnisse vereinfachend eine Betrachtung der Amplitudenverhältnisse zu verwenden. Da für gewöhnlich eine Mischung aus Nutz- und Störsignal vorliegt, müssen diese erst voneinander getrennt werden. Diese Trennung erfolgt näherungsweise im Frequenzbereich. Dabei kommt das nachfolgend beschriebene Verfahren zur Anwendung, siehe auch Abbildung 3.18:

1. Transformieren des Zeitsignals in den Frequenzbereich mittels Short-Time-Fourier-Transformation. Es wird die gleiche Verarbeitung wie in Abschnitt 3.4.3 genutzt.
2. Extrahieren der Harmonischen. Hier wird die Fundamentalfrequenz (ursächlich für die Herzrate) und deren erste fünf Harmonische bestimmt. Die Methode zur Extraktion der Harmonischen orientiert sich ebenfalls am Abschnitt 3.4.3. Dazu wird ein Transmissionssignal mit einer Länge von 1024 Samples bei 75 Hz genutzt. Es

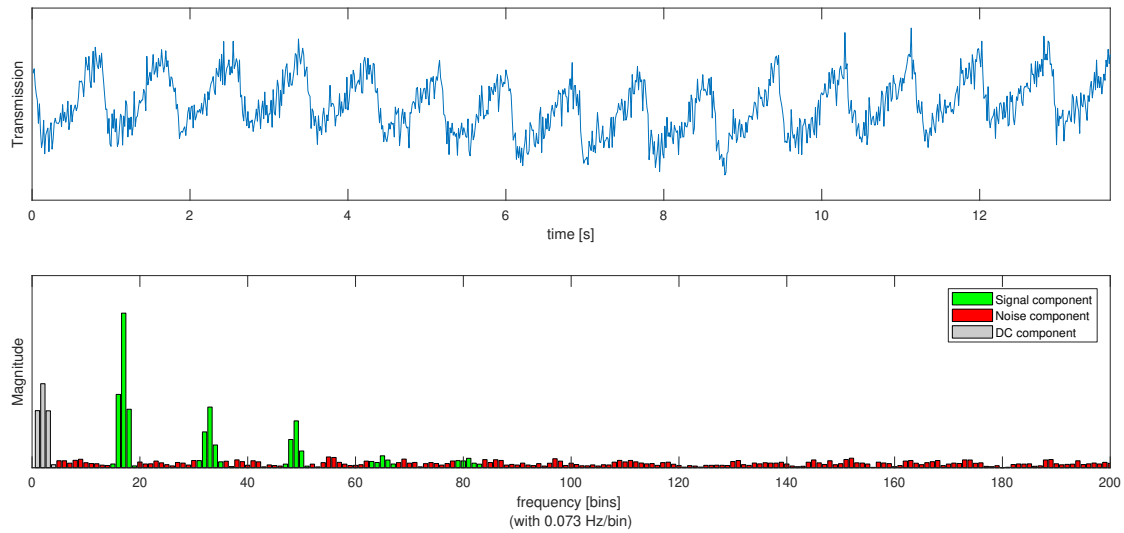


Abbildung 3.18 – Extraktion des SNR aus einem Transmissionssignal.

ergibt sich ein Amplitudenspektrum (wie in Abb. 3.18) zwischen 0 Hz und 37.5 Hz, wobei die einzelnen Bins einen Abstand von 0.073 Hz bzw. 4.4 bpm aufweisen.

3. Da kein kontinuierliches, sondern ein diskretes Spektrum vorliegt und um Auflösungsgrenzen auszugleichen, wird nicht ein Bin allein gewertet, sondern je Harmonische zusätzlich jeweils ± 3 Bins.
4. Es wird die Summe der Amplituden der Harmonischen gebildet (Signal component).
5. Der DC-Anteil wird aus dem Spektrum entfernt. Als DC werden die Bins 0 bis 5 angesehen.
6. Der Störsignalanteil lässt sich aus der Summe der nun verbleibenden Bins ermitteln (Noise component).
7. Das SNR wiederum wird als Verhältnis der Summe der Harmonischen zur Summe der Störanteile gebildet:

$$SNR = \frac{\sum_{\text{signal component}}}{\sum_{\text{noise component}}}$$

3.4.5 Vergleich der Methoden zur Feature-Extraktion

Mit synthetischen Testsignalen wie auch mit realen Signalen soll hier ein Vergleich der drei Verfahren Ableitungs-, Peak- und Spektralmethode durchgeführt werden. Dabei wird gezeigt, dass die drei verwendeten Methoden zwar unterschiedliche Erkennungsraten haben und ihre Vorteile je nach Signalkonstellation ausspielen, die ermittelten Ratios jedoch äquivalent verwendet werden können.

Synthetische Signale

Als synthetische Signale kommen hier Aufnahmen des Pulsoximetrie-Simulators Prosim 8 der Firma Fluke Biomedical zur Anwendung. Dieser Simulator bietet die Möglichkeit, einen menschlichen Finger und dessen optische Eigenschaften bezogen auf einen S_pO_2 -Sensor zu simulieren.

Es können dabei unter anderem folgende Parameter konfiguriert werden:

- Pulsrate (30 – 300 bpm)
- Sauerstoffsättigung (0 – 100 %)
- Perfusion (0.01 – 20 %)
- Transmission (0.01 – 300 ppm)

Durch gezielte Variation von Transmission und Perfusion kann gezielt das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) beeinflusst werden, da sich dieses direkt proportional zur Transmission und Perfusion verhält. So liegt bei hoher Transmission sowie Perfusion ein besseres (höheres) SNR als bei niedriger Transmission und Perfusion vor.

Reale Signale

Mit den Messungen an der UCSF (siehe auch Abschnitt 3.3.2) liegen Realdaten vor, an denen die drei Methoden zur Ratio-Bestimmung untereinander verglichen werden können. Dazu bezieht man sich hier exemplarisch auf das Ratio $R_{660/905}$, da dieses als Standard zur S_pO_2 -Bestimmung genutzt wird. Zu jedem Probanden wird das Ratio mit den drei Methoden zu den Zeitpunkten der Blutentnahme gebildet und miteinander verglichen.

3.5 Generierung von Modellen zur Blutparameterbestimmung aus Merkmalen

Die Modellbildung hat zum Ziel, aus einem gegebenen Feature Set, wie es im Abschnitt 3.4 bestimmt wird, auf eine Zielgröße, hier Target bzw. Referenzwert genannt, zu schließen. Dabei sollen ein oder mehrere Modelle entworfen werden, um auf die folgenden Targets zu schließen:

- cHb [g/dl]
- S_pO_2 [%]
- MetHb [%]
- COHb [%]

Ein Modell beschreibt für jedes Target, wie sich dieses als Funktion eines Feature Sets abbilden lässt. Hier kommen statistische, parametrische, reguläre Modelle der folgenden Form zum Einsatz.

$$Y = f(X) \tag{3.10}$$

Dabei sind:

- Y Target bzw. Zielgröße (abgebildet als Vektor)
- f Funktion des angesetzten Modells
- X Feature Set (abgebildet als Matrix)

Ausgehend von der Pulsoximetrie wird hier hauptsächlich mit multipler linearer Regression als Modell gearbeitet. Mit dieser werden mehrere unabhängige Variablen genutzt, um auf eine beobachtete Variable – das Target – zu schließen. In diesem Zusammenhang steht „linear“ für Linearkombination und nicht unbedingt für eine lineare Funktion (siehe auch [Bis06]) Dieser Zusammenhang lässt sich wie folgt darstellen:

$$y = X\beta + \epsilon \quad (3.11)$$

Dabei sind:

- y Target bzw. Zielgröße mit der Dimension $(N \times 1)$
- X Feature Set mit der Dimension $(N \times K)$
- β Koeffizientenvektor mit der Dimension $(K \times 1)$
- ϵ Fehlervektor mit der Dimension $(N \times 1)$

Vor dem Fitting geschieht die Auswahl eines geeigneten Feature Sets, siehe folgender Abschnitt 3.5.2. Für das Fitting kommen mehrere Methoden infrage, hier werden vorrangig zwei genutzt: zum einen die Least Squares Regression und zum anderen die Partial Least Squares Regression (PLS-R). Ursprünglich wurde die PLS-R hauptsächlich in dem Gebiet der Chemometrics eingesetzt, findet nun auch vermehrt in der Bioinformatik Verwendung. Zur Reduzierung der Features wird auch eine Hauptkomponentenanalyse und eine darauf folgende Regression eingesetzt, die Principal Component Anlysis (PCA) bzw. die Principal Component Regression (PC-R). Es wurden testweise auch andere Regressionsverfahren wie Support Vector Machine Regression (SVM-R) oder Neural Network Regression (NN-R) genutzt, jedoch ohne die Aussagekraft des eigentlichen Modellansatzes zu verbessern. Für die Bestimmung des Parameters MetHb kommt außerdem die Differenzmethode zum Einsatz, wie sie unten in Abschnitt 3.5.1 beschrieben ist.

Diese Regressionsverfahren generieren aus den entsprechenden Trainingsdaten die gesuchte Koeffizientenmatrix B (Gleichung 3.11). Daran schließt sich die Bestimmung der Güte des verwendeten Modells an durch Berechnung mehrerer Gütekriterien, siehe auch Abschnitt 3.1. Diese Berechnung nutzt entsprechend die vorher separierten Testdaten.

Da teilweise der Stichprobenumfang sehr gering war, wurde an dieser Stelle auf die Leave-One-Out-Crossvalidation zurückgegriffen. Bei unzureichenden Werten der Gütekriterien wurden in einem iterativen Prozess andere Feature Sets für das Regressionsverfahren ausgewählt, siehe Abschnitt 3.5.2. Dieses Vorgehen zur Bestimmung des Modells wird für jeden Blutparameter spezifisch durchgeführt.

3.5.1 Differenzmethode

Wie oben erwähnt, kam neben dem linearen auch ein nichtlineares Modell zum Einsatz, speziell zur Bestimmung des Parameters MetHb, welches in der Masterarbeit von BRÜNING [Brü14] in unserer Arbeitsgruppe zusammen erarbeitet wurde. Dieses wird hier im weiteren als Differenzmethode bezeichnet. Sie nutzt die beiden Features $R_{660/635}$ und $R_{635/905}$.

Nachfolgend sowie in Abbildung 3.19 ist die Methode, die in der Masterarbeit etabliert wurde, beschrieben:

1. Erstellen je eines Fittings auf die Sauerstoffsättigung. Genutzt wird der sO_2 der BGA als Referenz. Bei den Daten zum Fitting wird nur der sO_2 betrachtet. Daten, bei denen ein erhöhter MetHb-Wert vorliegt, werden ausgeschlossen (Ausschlusskriterium $MetHb > 2\%$). Für beide Ratios wird jeweils eine Regression mit einem Polynom 2. Grades durchgeführt. Betrachte dazu Abbildung 3.19: Es erfolgt ein Fitting der Ratios aus b) auf den sO_2 aus a). Es wird die Zeit bis ca. Sekunde 1 300 betrachtet.
2. Berechnen der geschätzten Sauerstoffsättigung für beide Ratios: $SpO_2(R_{660/635})$ und $SpO_2(R_{635/905})$. Dies wird für die gesamte Messung durchgeführt, insbesondere auch für die Abschnitte der Versuche mit erhöhtem MetHb. Siehe Abbildung 3.19 c) über die gesamte Zeit. Es ist zu erkennen, dass während der reinen Sauerstoffentsättigung bis ca. Sekunde 1 300 die Kurven übereinanderliegen, wohingegen bei steigendem MetHb die Kurven auseinander driften.
3. Bilden der Differenz: $D_{SpO_2} = SpO_2(R_{660/635}) - SpO_2(R_{635/905})$. In Abbildung 3.19 d) ist zu erkennen, dass eine lineare Abhängigkeit zum Referenz-MetHb aus a) vorliegt.
4. Erstellen eines Fittings der Differenz auf den Referenzwert MetHb der BGA. Hier wird eine Regression mit einem Polynom 2. Grades durchgeführt.

Eine weitere Verwendung von nichtlinearen Modellen wurde in Betracht gezogen, jedoch verworfen, da ausgehend von der Theorie ein multiples lineares Modell zu bevorzugen ist.

3.5.2 Auswahl der Feature Sets

Eine Herausforderung bei der Modellbildung besteht in der Auswahl des Feature Sets. So stellt sich einerseits die Frage, welche Features herangezogen werden sollen, um Berechnungsschritte gemäß Gleichung 3.11 durchzuführen. Andererseits ist zu untersuchen, ob nur die Linearterme oder auch Linearkombinationen und sogar quadratische Terme genutzt werden sollen. Die Auswahl des Feature Sets wird im ersten Schritt manuell durch theoretische Überlegungen erstellt. Dazu werden vorrangig diejenigen Features mit passenden Wellenlängenkombinationen aus den Extinktionsspektren und Features mit einer offensichtlichen Korrelation zum Target gewählt, betrachte auch folgende Abschnitte. Neben den theoretischen Überlegungen lassen sich dazu die real ermittelten Features aus den Tierversuchen heranziehen, siehe dazu Abbildungen A.31-A.58 im Anhang, die Zusammenhänge der Features zu den Targets darstellen. Im zweiten Schritt kommen hier Techniken zur automatisierten Bestimmung eines Feature Sets infrage. Hier findet die Software Matlab von Mathworks Verwendung. Diese bietet zu diesem Zweck die sogenannte Funktion der Sequential Feature Selection. Iterativ werden verschiedene Subsets des Gesamt-Feature-Sets gebildet und mit dem Modell getestet. So werden einzelne Features entfernt bzw. auch wieder hinzugefügt, bis keine weitere Verbesserung des Fittings auftritt. Voraussetzung ist stets, dass eine Mindestanzahl an signifikanten Features vorliegt.

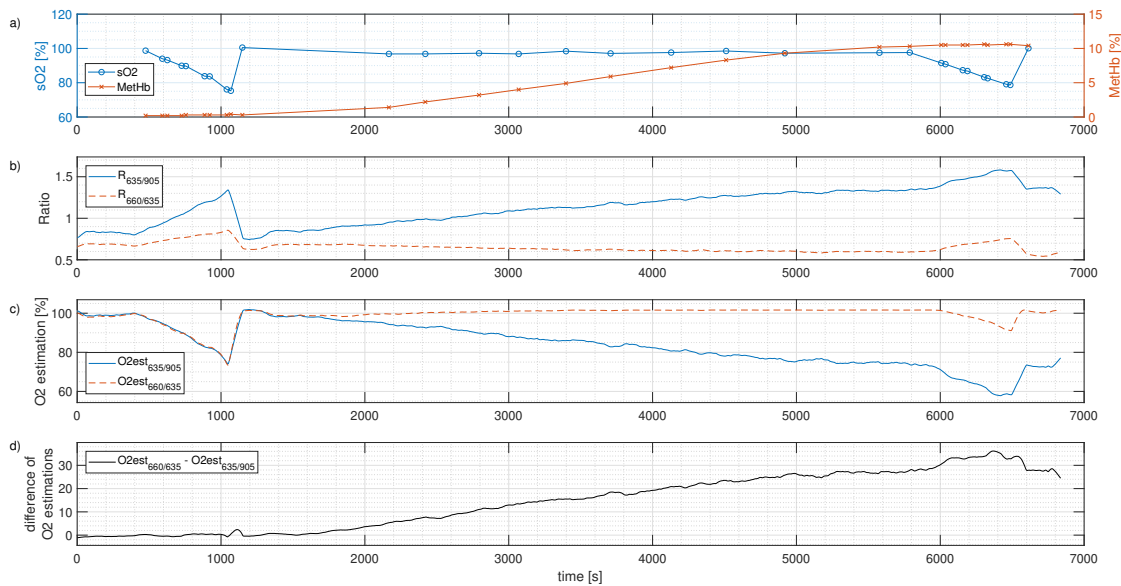


Abbildung 3.19 – Exemplarische Signale zur Verdeutlichung der Differenzmethode zur Bestimmung der MetHb-Konzentration. a) zeigt die Referenzwerte des durchgeführten Manövers. b) stellt die beiden genutzten Features dar. c) zeigt die geschätzte Sauerstoffsättigung der beiden Features. In d) ist die Differenz der geschätzten Sauerstoffsättigung der beiden Features aufgetragen.

3.5.3 Entwicklung der Regressionsmodelle für die verschiedenen Blutparameter

Die oben beschriebene Vorgehensweise kam jeweils zur Bestimmung der einzelnen Blutparameter zum Einsatz. Dabei wurde multiple lineare Regression mit den Trainingsdaten für alle Parameter genutzt, während die Differenzmethode zusätzlich zur Bestimmung des Parameters MetHb verwendet wurde. Im ersten Schritt fand eine Betrachtung der jeweils einzelnen Blutparameter ohne Einflüsse der jeweils anderen statt. Dazu wurden die Daten so ausgewählt, dass die nicht zu berücksichtigenden Parameter jeweils in ihrem physiologischen Bereich lagen. Anschließend erfolgte sukzessive auch die parallele Variation der übrigen Blutparameter einzeln und in Kombination. Die folgende Auflistung soll dies verdeutlichen:

- cHb
 - Sauerstoffsättigung im physiologischen Bereich ($S_pO_2 \geq 95\%$)
- sO₂
 - Isolierte Betrachtung des Parameters sO₂ ($MetHb \leq 2\%$, $COHb \leq 2\%$)
 - Betrachtung des Parameters sO₂ mit paralleler Variation des Parameters MetHb ($COHb \leq 2\%$)
 - Betrachtung des Parameters sO₂ mit paralleler Variation des Parameters COHb ($MetHb \leq 2\%$)

- Betrachtung des Parameters sO_2 mit paralleler Variation der Parameter MetHb und COHb
- MetHb
 - Isolierte Betrachtung des Parameters MetHb ($sO_2 \geq 95\%$, $COHb \leq 2\%$)
 - Betrachtung des Parameters MetHb mit paralleler Variation des Parameters sO_2 ($COHb \leq 2\%$)
 - Betrachtung des Parameters MetHb mit paralleler Variation des Parameters COHb ($sO_2 \geq 95\%$)
 - Betrachtung des Parameters MetHb mit paralleler Variation der Parameter sO_2 und COHb
- COHb
 - Isolierte Betrachtung des Parameters COHb ($sO_2 \geq 95\%$, $MetHb \leq 2\%$)
 - Betrachtung des Parameters COHb mit paralleler Variation des Parameters sO_2 ($MetHb \leq 2\%$)
 - Betrachtung des Parameters COHb mit paralleler Variation des Parameters MetHb ($sO_2 \geq 95\%$)
 - Betrachtung des Parameters COHb mit paralleler Variation der Parameter sO_2 und MetHb

Als Ergebnis erhält man für jede einzelne Untersuchung jeweils ein Regressionsmodell in Form einer Koeffizientenmatrix B , vergleiche Glg. 3.11. Diese werden im Anschluss gemäß der oben beschriebenen Gütekriterien mit den Testdaten validiert. Im Bedarfsfall erfolgt eine entsprechende Iteration zur Modelloptimierung.

4 Resultate der Blutparameterbestimmung

Dieses Kapitel präsentiert die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Methoden und Vorgehensweisen. Abschnitt 4.1 zeigt beginnend die Resultate aus der Datenerhebung. Dem schließt sich Abschnitt 4.2 mit einer Betrachtung der Feature-Extraktion an. Schließlich werden die Ergebnisse der Bestimmung der einzelnen Blutparameter in Abschnitt 3.5 vorgestellt.

4.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung teilt sich in drei Teile auf. Beginnend werden die Ergebnisse der Datenerhebung der Entsättigungsstudie an der UCSF besprochen, bevor die Präsentation der Tierversuchsstudie und ein Vergleich der hier verwendeten BGA-Geräte den Abschluss bilden.

4.1.1 Daten zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration

Es stehen insgesamt ca. 1 200 Datensätze zur Verfügung, um diese im späteren Verlauf für die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration (cHb) zu nutzen, vergleiche Abschnitt 3.3.1. Hierbei kam ausschließlich das Sensorsystem 1 zur Anwendung, wie in Abschnitt 3.2 beschrieben. Der Aufnahmezeitraum erstreckte sich dabei über viele Monate. Die dabei gewonnenen Daten wurden zur späteren Bestimmung der Hämoglobinkonzentration genutzt.

Von den aufgenommenen Datensätzen kam für die in dieser Arbeit beschriebenen Betrachtungen jedoch nur gut die Hälfte der Datensätze zum Einsatz. Die übrigen Datensätze dienten weiteren Vorversuchen, in denen Abhängigkeiten von Temperatur, Perfusion und allgemein der Sensorapplikation untersucht wurden. So ergab sich, dass die Nutzung einer Armauflage zur Vermeidung von Bewegungsartefakten empfehlenswert, jedoch in der Praxis nicht praktikabel war. Datensätze mit mangelnder Signalqualität wurden ebenso verworfen. Dies äußerte sich vor allem bei der Wellenlänge 1 300 nm. Übrige Datensätze, die nicht konsistenten Aufnahmebedingungen entsprachen, flossen im weiteren Verlauf ebenfalls nicht in die folgenden Analysen ein.

Somit stehen 618 Datensätze zur Verfügung. Jeder Datensatz ist 40 Sekunden lang und besteht aus Photoplethysmogrammen der fünf Wellenlängen 635 nm, 660 nm, 805 nm, 905 nm und 1 300 nm. Zu jedem Datensatz liegen darüber hinaus das Geschlecht des Probanden und ein invasiv erhobener Hämoglobinreferenzwert aus der Blutgasanalyse vor.

Die Verteilung der Gesamthämoglobinkonzentration der Probanden ist in Abbildung 4.1 und Tabelle 4.1 gezeigt. Hier ist auch zu erkennen, dass sich die Daten auf 188 Frauen sowie 430 Männer verteilen. Der cHb liegt bei den Frauen zwischen 11.3 g/dl und 16.5 g/dl

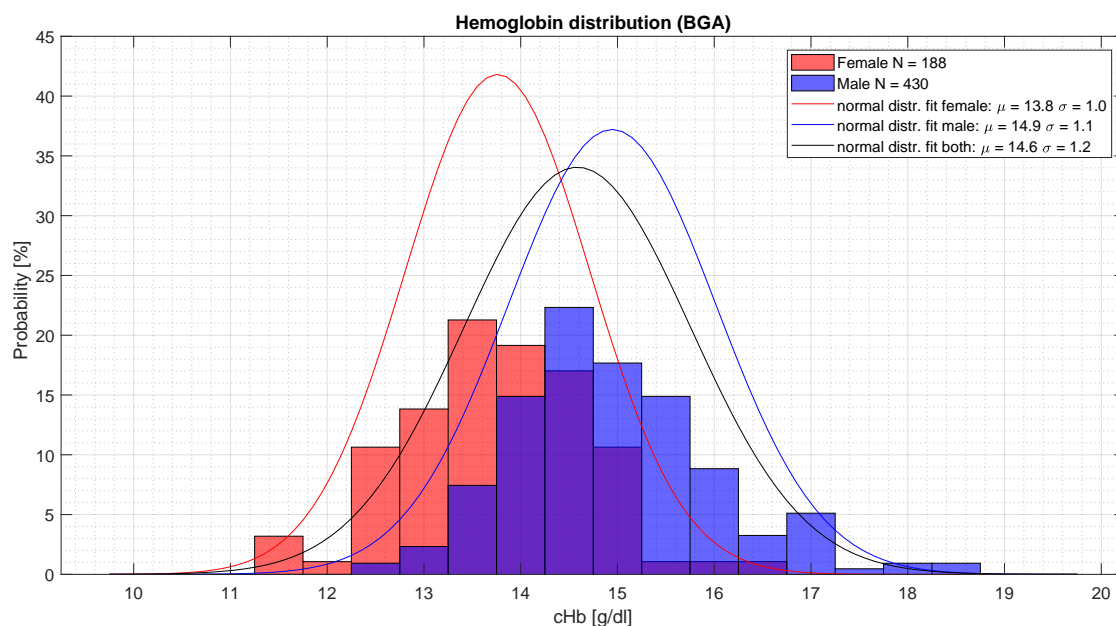


Abbildung 4.1 – Verteilung des cHb über die Probanden

mit einem Mittelwert von 13.8 g/dl. Bei den Männern schwankt der cHb zwischen 12.5 g/dl und 18.6 g/dl mit einem Mittelwert von 14.9 g/dl. Bei beiden Geschlechtern ergibt sich eine Normalverteilung.

Tabelle 4.1 – Verteilung der Hämoglobinreferenzwerte.

| Parameter | N | μ [g/dl] | σ [g/dl] | min [g/dl] | max [g/dl] | range [g/dl] |
|-----------|-----|--------------|-----------------|------------|------------|--------------|
| weiblich | 188 | 13.8 | 1.0 | 11.3 | 16.5 | 5.2 |
| männlich | 430 | 14.9 | 1.1 | 12.5 | 18.6 | 6.1 |
| gesamt | 618 | 14.6 | 1.2 | 11.3 | 18.6 | 7.3 |

4.1.2 Erhobene Daten aus der SpO₂- und MetHb-Humanstudie

An der University of California, San Francisco (UCSF), fand eine Humanstudie mit Fokus auf den Parameter Methämoglobin statt. An zwei Tagen wurden Daten von insgesamt sechs Probanden mit dem Sensorsystem 1 erhoben.

Wie zuvor schon beschrieben, gab es zu Beginn eines jeden Versuches eine Sauerstoffentsättigung, bevor der MetHb erhöht wurde. Bei drei der sechs Probanden wurde zudem am Ende der Versuche eine zusätzliche Sauerstoffentsättigung durchgeführt. Parallel zur MetHb-Aufsättigung wurde also die Sauerstoffkonzentration verringert, siehe dazu auch Abbildung 3.19 in Abschnitt 3.5.1.

Die einzelnen Versuche nahmen jeweils zwischen 90 Minuten und zwei Stunden in Anspruch. Es stehen somit insgesamt knapp zehn Stunden an Daten des Sensorsystems 1 zur

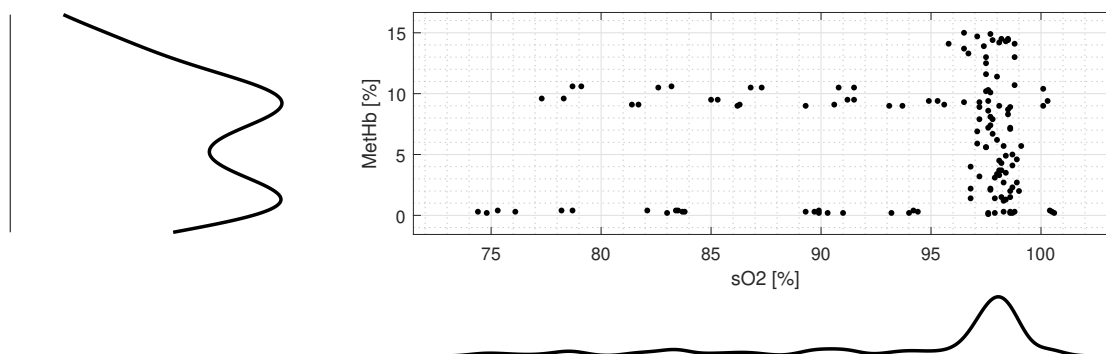


Abbildung 4.2 – Verteilung der Referenzwerte sO_2 und MetHb der Humanstudie an der UCSF samt zugehörigem (skaliertem) Histogramm.

Verfügung, die in Form von Photoplethysmogrammen der Wellenlängen 635 nm, 660 nm, 805 nm, 905 nm und 1 300 nm vorliegen. Bei jedem der sechs Probanden wurden jeweils zwischen 15 und 31 Blutproben entnommen und mit der Blutgasanalyse Referenzwerte u. a. zur sO_2 - und MetHb-Konzentration bestimmt. Tabelle 4.2 und Abbildung 4.2 zeigen die Verteilung der insgesamt 136 Referenzwerte der Parameter sO_2 und MetHb.

Tabelle 4.2 – Referenzwerte der MetHb-Konzentration bei der Datenerhebung der Humanstudie an der UCSF.

| Parameter | N | μ [%] | σ [%] | min [%] | max [%] | range [%] |
|-----------|-----|-----------|--------------|---------|---------|-----------|
| sO_2 | 136 | 94.0 | 6.8 | 74.4 | 100.6 | 26.2 |
| MetHb | 136 | 6.2 | 4.2 | 0.1 | 15.0 | 14.9 |

4.1.3 Erhobene Daten aus dem Tierversuch

Am Institut für Experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock fand eine Untersuchung von insgesamt 18 Schweinen über einen längeren Zeitraum an verschiedenen Tagen statt, um die Parameter sO_2 , MetHb und COHb, sowie ihre gegenseitigen Einflüsse zu bestimmen. Jedem Versuchstier entnahm man zwischen 15 und 28 Blutproben und analysierte die insgesamt 405 Blutproben mit den BGA-Geräten. Da jedoch nicht zu jedem Versuch alle BGA-Geräte bereitstanden, wird im weiteren das BGA-Gerät Rapid Point 500 als alleinige Referenz betrachtet, da dieses bei allen Blutproben zur Verfügung stand. Auf einen kurzen Vergleich der drei BGA-Geräte geht der folgende Abschnitt 4.1.4 ein.

Das Sensorsystem 2 mit den acht Wellenlängen 518 nm, 587 nm, 635 nm, 660 nm, 760 nm, 805 nm, 905 nm und 970 nm kam bei dieser Datenerhebung mit Applikation einerseits am Ohr und andererseits am Schwanz zum Einsatz. Da die einzelnen Versuche jeweils zwischen 3.5 und 6 Stunden reiner Messzeit in Anspruch nahmen, liegen insgesamt Photoplethysmogramme von zwei Sensoren mit jeweils acht Wellenlängen über einen Zeitraum von 87 Stunden vor.

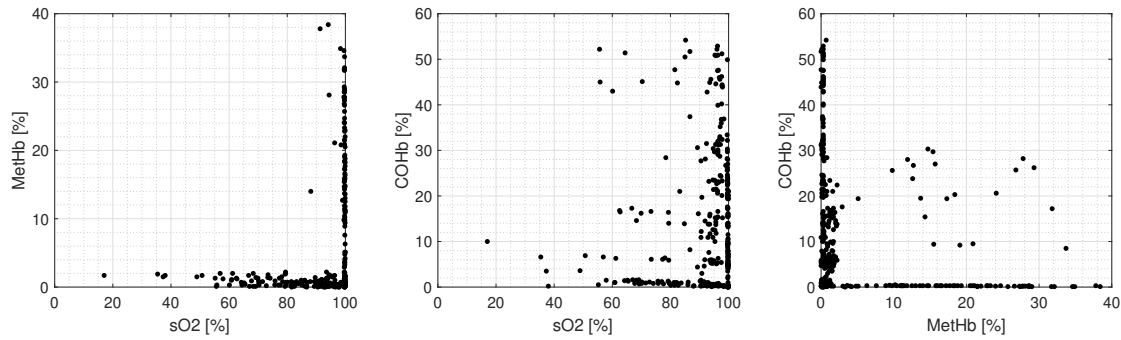


Abbildung 4.3 – Verteilung der Referenzen sO₂, MetHb und COHb der Versuchstiere.

Die detaillierten Verläufe der Referenzen aus der BGA je Versuchstier sind im Anhang in den Abbildungen A.1-A.18 dargestellt. Dort sind für die drei verwendeten BGA-Geräte die Parameter sO₂, HbO₂, MetHb, COHb und cHb gegen die Zeit aufgetragen. Die Tabelle 4.3 fasst die Messbereiche, über alle Versuchstiere hinweg, grob zusammen. Die Abbildung 4.3 zeigt die Verteilung von sO₂, MetHb und COHb über alle Versuchstiere und Entnahmezeitpunkte gegeneinander.

Tabelle 4.3 – Zusammenfassung der BGA-Referenzwerte der Tierversuche. Untersucht wurden 18 Schweine und insgesamt 405 Messpunkte.

| Parameter | | min | max | μ |
|-----------------|--------|------|-------|-------|
| sO ₂ | [%] | 17.0 | 100.0 | 93.1 |
| O2Hb | [%] | 15.0 | 99.8 | 78.3 |
| MetHb | [%] | 0.0 | 38.4 | 4.4 |
| COHb | [%] | 0.0 | 54.2 | 11.3 |
| cHb | [g/dl] | 7.9 | 12.9 | 10.1 |

Die initiale Entsättigung mittels Nitrosierung erfolgte bis 60 % sO₂. Im Anschluss konnte nach erneuter Aufsättigung auf 100 % sO₂ mit der Anreicherung mit MetHb bzw. COHb begonnen werden. Hier zeigte sich, dass die Versuchstiere bei einer Konzentration von 35 % MetHb nach Angaben der Anästhesisten hämodynamisch instabil wurden. Daher konnten lediglich bei den stabilen Tieren im Anschluss noch zusätzliche Sauerstoffentsättigungen durchgeführt werden. Deshalb ist bei 90 % der Messwerte mit einem erhöhten MetHb (> 5 %) der sO₂ ≥ 99 %. Es wurden also kaum Daten mit einer Sauerstoffentsättigung während parallel erhöhten Methämoglobinwerten ermittelt.

Bei den äquivalent durchgeführten Versuchen mit COHb zeigte sich bei ca. 40 % COHb die gleiche hämodynamische Instabilität. Insgesamt konnten deswegen bei den Versuchen mit COHb die Sauerstoffentsättigungen auch nur bei den stabilen Tieren durchgeführt werden. Dies führte dazu, dass 84 % der Messwerte (mit einem COHb > 5 %) in einem sO₂-Bereich größer als 90 % ermittelt wurden. Somit fand bei 16 % der Messwerte mit erhöhtem COHb eine Sauerstoffentsättigung statt.

Bei vier Versuchstieren liegen Daten mit paralleler Variation des COHb und MetHb vor. So weisen ca. 5 % der Messungen einen erhöhten COHb und MetHb (jeweils > 5 %) auf. Ebenso wie bei der Kombination Sauerstoff und MetHb liegen wenige Daten mit paralleler Variation von COHb und MetHb vor.

Betrachtet man die totale Hämoglobinkonzentration, so fällt auf, dass diese geringfügig niedriger ist als beim Menschen und zwischen 7.9 g/dl und 12.9 g/dl liegt. Je Versuchstier schwankt der cHb im arithmetischen Mittel um 2.0 g/dl, jedoch bei den Versuchstieren 15 und 16 um maximal 4.0 g/dl. Die Standardabweichung beträgt bei jedem Versuchstier weniger als 1.1 g/dl.

Die Tabelle 4.4 gibt Aufschluss über die Verteilung der cHb-Werte je Schwein. Da für die Tierversuche das Sensorsystem 2 zum Einsatz kam, das keine LED der Wellenlänge 1300 nm enthält, werden die Tierversuche in dieser Arbeit nicht für die cHb-Betrachtung herangezogen. Des Weiteren ist zu beobachten, dass während der Versuche kaum eine Variation des cHb bei den einzelnen Versuchstieren vorlag. Auch liegen die Mittelwerte des cHb je Versuchstier nahe beieinander.

Tabelle 4.4 – cHb-Referenzwerte der Tierversuche. Herangezogen wurden hier die Daten, die mit dem Siemens Rapid Point 500 BGA-Gerät ermittelt wurden. Dargestellt wird je Versuchstier die Anzahl der Messungen und jeweils bezogen auf den cHb der Mittelwert, die Standardabweichung, der Maximalwert, der Minimalwert sowie der Range jeweils in [g/dl]

| Subj. | N Meas. | μ [g/dl] | σ [g/dl] | min [g/dl] | max [g/dl] | range [g/dl] |
|-------|---------|--------------|-----------------|------------|------------|--------------|
| 1 | 18 | 8.93 | 0.88 | 7.90 | 10.31 | 2.42 |
| 2 | 16 | 9.19 | 0.53 | 8.38 | 10.15 | 1.77 |
| 3 | 17 | 10.12 | 0.47 | 9.51 | 11.12 | 1.61 |
| 4 | 18 | 10.79 | 0.53 | 9.67 | 11.44 | 1.77 |
| 5 | 21 | 10.14 | 0.44 | 9.51 | 10.96 | 1.45 |
| 6 | 28 | 10.98 | 0.44 | 10.31 | 11.92 | 1.61 |
| 7 | 24 | 9.16 | 0.55 | 8.38 | 10.63 | 2.26 |
| 8 | 24 | 10.40 | 0.55 | 9.67 | 11.60 | 1.93 |
| 9 | 15 | 11.44 | 0.56 | 10.47 | 12.41 | 1.93 |
| 10 | 17 | 11.02 | 0.45 | 10.31 | 11.76 | 1.45 |
| 11 | 25 | 10.43 | 0.81 | 8.86 | 11.60 | 2.74 |
| 12 | 23 | 9.68 | 0.80 | 8.38 | 10.63 | 2.26 |
| 13 | 25 | 10.02 | 0.34 | 9.18 | 10.47 | 1.29 |
| 14 | 28 | 9.93 | 0.70 | 8.86 | 10.80 | 1.93 |
| 15 | 25 | 9.84 | 1.03 | 8.86 | 12.89 | 4.03 |
| 16 | 27 | 10.04 | 1.04 | 8.06 | 12.09 | 4.03 |
| 17 | 28 | 9.98 | 0.63 | 9.35 | 11.60 | 2.26 |
| 18 | 26 | 10.16 | 0.15 | 9.83 | 10.47 | 0.64 |

4.1.4 Vergleich der eingesetzten Blutgasanalysegeräte

Im Rahmen der Tierversuche (siehe vorheriger Abschnitt) kamen drei verschiedene Blutgasanalysegeräte parallel zum Einsatz. Genutzt wurden die BGA-Geräte Radiometer ABL 625, Radiometer ABL 800 und Siemens Rapid Point 500. Jedes BGA-Gerät erhielt dabei jeweils die gleiche Blutprobe zur Analyse zugeführt.

Betrachtet man die Gesamtübersicht der Referenzwerte (Abbildungen A.1-A.18 im Anhang), so fällt auf, dass die einzelnen BGA-Geräte teils größere Abweichungen gegeneinander aufweisen. Auch die Bland-Altman-Plots je Blutparameter von jeweils zwei BGA-Geräten über alle Versuchstiere und Messungen hinweg, zeigen teils größere Unterschiede. Diese sind in der Tabelle 4.5 dargestellt, vergleiche auch die Bland-Altman-Plots im Anhang, Abbildungen A.19 bis A.30 ab Seite 123.

Anhand der Bland-Altman-Statistik des Parameters cHb ist zu erkennen, dass die BGA-Geräte ABL 625 und ABL 800 miteinander vergleichbar sind, jedoch das BGA Rapid Point 500 einen Bias von ca. -1 g/dl gegen die Geräte von Radiometer aufweist. Bei den anderen Blutparametern weichen die BGA-Geräte ebenfalls teilweise deutlich voneinander ab. Bei Betrachten des sO₂ fällt auf, dass die beiden Geräte von Radiometer im Mittel um 4.64 % voneinander abweichen. Das BGA-Gerät ABL 625 scheint auch im Vergleich mit dem Rapid Point 500 einen positiven Bias aufzuweisen. Bei Betrachten des Parameters MetHb hingegen fällt auf, dass der ABL 625 die MetHb-Konzentration zu unterschätzen scheint. Umgekehrt verhält es sich für den Parameter COHb, hier neigt der ABL 625 zum Überschätzen des COHb. Im Mittel weicht der ABL 625 vom Rapid Point 500 um ca. 2.5 % ab und vom ABL 800 um ca. 2.1 %.

Tabelle 4.5 – BGA-Geräte-Vergleich der Parameter cHb, sO₂, MetHb und COHb mittels der Kennzahlen RMSE, Korrelationskoeffizient R², Standardabweichung σ und BIAS.

| Parameter | BGA-Geräte | RMSE | R ² | σ | Bias |
|-----------------|---------------------|-----------|----------------|-----------|------------|
| cHb | ABL 625 vs. ABL 800 | 0.33 g/dl | 0.90 | 0.32 g/dl | 0.11 g/dl |
| | Rapid vs. ABL 625 | 1.13 g/dl | 0.89 | 0.33 g/dl | -1.08 g/dl |
| | Rapid vs. ABL 800 | 1.16 g/dl | 0.79 | 0.40 g/dl | -1.09 g/dl |
| sO ₂ | ABL 625 vs. ABL 800 | 4.64 % | 0.99 | 1.42 % | -4.42 % |
| | Rapid vs. ABL 625 | 4.89 % | 0.99 | 1.51 % | 4.65 % |
| | Rapid vs. ABL 800 | 2.02 % | 0.98 | 2.01 % | -0.22 % |
| MetHb | ABL 625 vs. ABL 800 | 1.81 % | 0.94 | 1.78 % | 0.31 % |
| | Rapid vs. ABL 625 | 0.96 % | 1.00 | 0.91 % | -0.31 % |
| | Rapid vs. ABL 800 | 2.05 % | 0.95 | 2.04 % | 0.17 % |
| COHb | ABL 625 vs. ABL 800 | 2.35 % | 0.99 | 1.08 % | -2.08 % |
| | Rapid vs. ABL 625 | 2.76 % | 0.99 | 1.08 % | 2.54 % |
| | Rapid vs. ABL 800 | 1.33 % | 0.99 | 1.29 % | 0.30 % |

4.2 Feature-Extraktion

Für die Extraktion von Merkmalen kamen die drei Verfahren Ableitungsmethode (AM), Peak-Methode (PM) und Spektralmethode (SM) zum Einsatz. Die folgenden Untersuchungen zeigen, dass diese Verfahren äquivalent zu nutzen sind.

Tabelle 4.6 listet die Parameter der synthetischen Testsignale (vergleiche Abschnitt 3.4.5) sowie die ermittelten Ratios der drei Algorithmen auf. Diese Tabelle enthält exemplarisch wichtige Stützparameter. Bei den hier verwendeten synthetischen Signalen erfolgte eine Variation der Herzrate in den Schritten 70 bpm, 90 bpm und 120 bpm; als Perfusion wurde jeweils 1 % bzw. 5 % genutzt. Das Ratio wurde für die Schritte 0.5, 1.0 und 2.0 simuliert. Die Tabelle zeigt, dass die maximale Abweichung je Algorithmus vom Betrag stets deutlich kleiner als 0.01 ist. Wird je Algorithmus über alle Stützpunkte der RMSE gebildet, so beträgt dieser für die Ableitungsmethode 0.0013, für die Peak-Methode 0.0027 und für die Spektralmethode 0.0007. Die Betrachtung dieser Stützstellen zeigt, dass die drei Algorithmen vergleichbar sind und sich diese äquivalent nutzen lassen. Eine Variation des DC-Anteils ist hier nicht enthalten. Es zeigte sich jedoch, dass diese die Kernaussage, dass die drei Algorithmen vergleichbar sind, nicht beeinflusst.

Abbildung 4.4 visualisiert die Fehler der drei Feature-Extraktionsmethoden bei Simulation mit synthetischen Signalen. Aufgetragen ist der absolute Fehler je Algorithmus gegen das simulierte Ratio, welches zwischen 0.25 und 2.50 variiert wurde. Es fällt auf, dass Ableitungs- und Spektralmethode sehr ähnlich sind und ihre Fehler vom Betrag her stets kleiner 0.0015 sind. Die Peak-Methode weicht davon ab. Diese überschätzt das Ratio, wenn es kleiner als 1 ist, und unterschätzt es bei Ratios größer 1. Die maximale Abweichung des Ratios bei der Peak-Methode ist jedoch vom Betrag her stets kleiner als 0.01.

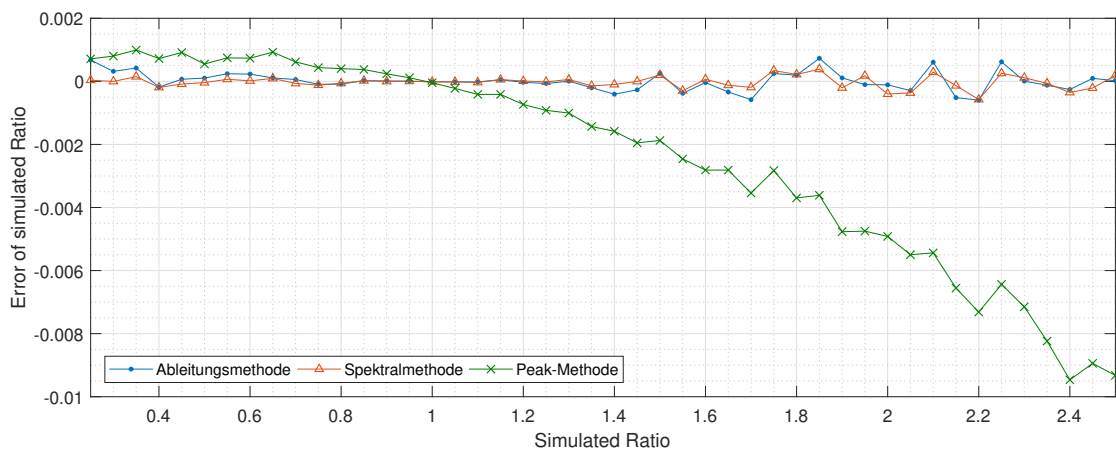


Abbildung 4.4 – Fehler der Feature-Extraktion mit synthetischen Signalen über eine Variation des simulierten Ratios.

Neben der Verifizierung mit synthetischen Signalen kamen auch reale Signale zum Einsatz. Hierzu wurden die Daten der Tierversuchsstudie verwendet. Der Fokus der Studie lag auf der Bestimmung von MetHb und COHb, jedoch fand bei jedem Versuchstier im ersten Versuchsabschnitt eine Sauerstoffentsättigung statt. Diese Entsättigungen

Tabelle 4.6 – Verifizierung der Feature-Extraktion mit synthetischen Signalen. Zu den entsprechenden Simulationsparametern sind hier die Ratios sowie deren Fehler zum Sollwert als Ergebnisse der drei Algorithmen aufgetragen. Die betragsmäßig größte Abweichung ist je Algorithmus hervorgehoben.

| # | Rate [bpm] | Perf [%] | Ratio [%] | R _{AM} [1] | R _{PM} [1] | R _{SM} [1] | Err _{AM} [1] | Err _{PM} [1] | Err _{SM} [1] |
|----------|---------------|-------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 70 | 1 | 0.5000 | 0.5011 | 0.5027 | 0.5001 | 0.0011 | 0.0027 | 0.0001 |
| 2 | 70 | 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0001 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0001 |
| 3 | 70 | 1 | 2.0000 | 2.0019 | 1.9941 | 1.9996 | 0.0019 | −0.0059 | −0.0004 |
| 4 | 90 | 1 | 0.5000 | 0.4994 | 0.5012 | 0.4999 | −0.0006 | 0.0012 | −0.0001 |
| 5 | 90 | 1 | 1.0000 | 1.0000 | 0.9999 | 1.0000 | 0.0000 | −0.0001 | 0.0000 |
| 6 | 90 | 1 | 2.0000 | 2.0003 | 1.9982 | 1.9997 | 0.0003 | −0.0018 | −0.0003 |
| 7 | 120 | 1 | 0.5000 | 0.5011 | 0.5012 | 0.5006 | 0.0011 | 0.0012 | 0.0006 |
| 8 | 120 | 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0001 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0001 |
| 9 | 120 | 1 | 2.0000 | 1.9953 | 1.9945 | 1.9973 | −0.0047 | −0.0055 | −0.0027 |
| 10 | 70 | 5 | 0.5000 | 0.5003 | 0.5010 | 0.5003 | 0.0003 | 0.0010 | 0.0003 |
| 11 | 70 | 5 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 12 | 70 | 5 | 2.0000 | 2.0003 | 1.9955 | 2.0005 | 0.0003 | −0.0045 | 0.0005 |
| 13 | 90 | 5 | 0.5000 | 0.5002 | 0.5008 | 0.5002 | 0.0002 | 0.0008 | 0.0002 |
| 14 | 90 | 5 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 15 | 90 | 5 | 2.0000 | 1.9996 | 1.9956 | 1.9999 | −0.0004 | −0.0044 | −0.0001 |
| 16 | 120 | 5 | 0.5000 | 0.5004 | 0.5006 | 0.5002 | 0.0004 | 0.0006 | 0.0002 |
| 17 | 120 | 5 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 18 | 120 | 5 | 2.0000 | 2.0003 | 1.9970 | 2.0007 | 0.0003 | −0.0030 | 0.0007 |
| μ | | | | | | | 0.0000 | −0.0010 | 0.0000 |
| σ | | | | | | | 0.0013 | 0.0026 | 0.0007 |
| RMS | | | | | | | 0.0013 | 0.0027 | 0.0007 |

wurden unter anderem zur Verifizierung der Feature-Extraktionsalgorithmen genutzt. In den Plateauphasen der Sauerstoffentsättigung wurde das Sauerstoffratio $R_{660/905}$ bestimmt. Tabelle 4.7 zeigt die gemittelten Ratios je Algorithmus der Plateaus während der Sauerstoffentsättigung exemplarisch für das achte Versuchstier. Bei diesem Versuchstier standen sechs Blutproben für eine BGA und damit als sO₂-Referenzwert zur Verfügung. Die ermittelten Werte sind auch in Abbildung 4.5 gegen die Zeit aufgetragen. Sowohl aus der Abbildung, als auch aus der Tabelle ist zu erkennen, dass die drei Algorithmen vergleichbar miteinander sind. Der Unterschied der Ratios der einzelnen Algorithmen zu den Stützstellen ist im Mittel kleiner als 0.01. Die maximale Abweichung der drei Algorithmen zueinander beträgt 0.0104 (zur Zeit 962 s). Betrachtet man das kontinuierlich ermittelte Ratio, also auch abseits der Stützstellen, so findet sich auch dort keine nennenswerte Abweichung der drei Algorithmen zueinander (siehe Abb. 4.5). Hier zeigt

sich auch die Korrelation des Ratios zur Sauerstoffsättigung. Die anderen Versuchstiere weisen das gleiche Verhalten auf.

Tabelle 4.7 – Verifizierung der Feature-Extraktion mit realen Signalen. Angegeben sind der sO_2 als Referenzwert und die drei Ratios der verwendeten Algorithmen, deren Mittelwert (μ), Standardabweichung (σ) sowie Range der Plateaus des achten Tierversuchs.

| t [s] | sO_2 [%] | R_{AM} [1] | R_{PM} [1] | R_{SM} [1] | μ [1] | σ [1] | Range [1] |
|----------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
| 962 | 99.9 | 0.4892 | 0.4987 | 0.4996 | 0.4958 | 0.0057 | 0.0104 |
| 2066 | 93.8 | 0.7278 | 0.7300 | 0.7236 | 0.7271 | 0.0032 | 0.0063 |
| 2347 | 90.2 | 0.8008 | 0.8101 | 0.8038 | 0.8049 | 0.0047 | 0.0093 |
| 3012 | 75.7 | 1.1641 | 1.1660 | 1.1703 | 1.1668 | 0.0032 | 0.0062 |
| 3329 | 68.3 | 1.3127 | 1.3151 | 1.3121 | 1.3133 | 0.0016 | 0.0030 |
| 3470 | 67.0 | 1.3771 | 1.3743 | 1.3675 | 1.3729 | 0.0049 | 0.0096 |
| μ | | | | | | 0.0039 | 0.0075 |

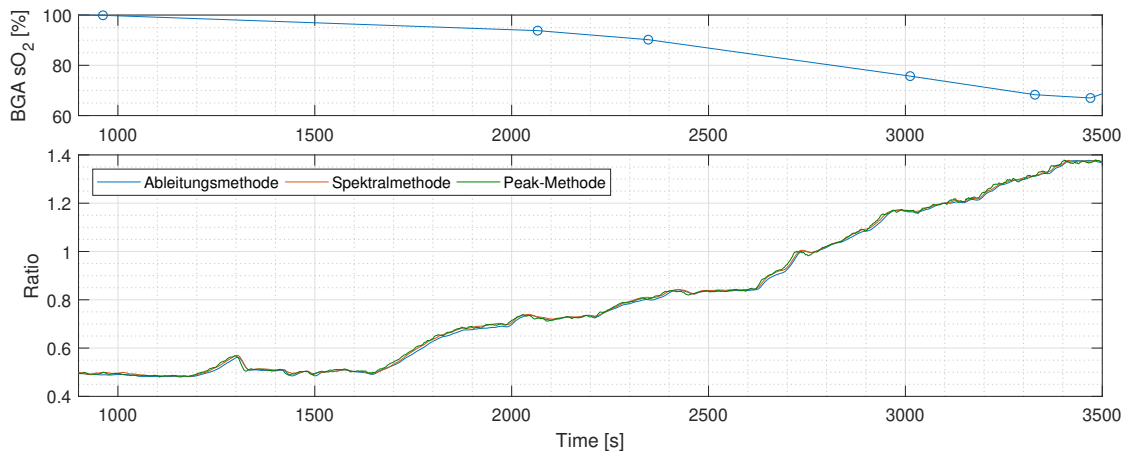


Abbildung 4.5 – Vergleich der Feature-Extraktion am Beispiel der Entsättigung des achten Versuchstiers. Im oberen Plot sind die Zeitpunkte der Blutentnahmen zur sO_2 -Bestimmung mittels BGA markiert.

In Abbildung 4.6 sind die Ratios der drei Algorithmen für alle Versuchstiere für die Stützstellen der Sauerstoffsättigung dargestellt. Ebenso ist hier die Kalibrierkurve bzw. R-Kurve eingezeichnet. Diese wurde aus den Mittelwerten der drei Algorithmen zu einem Polynom zweiten Grades bestimmt. Es zeigt sich, dass das Ratio für eine gegebene Sauerstoffsättigung um ca. ± 0.2 schwankt.

Um weitere Kennzahlen zum Vergleich der drei Algorithmen zu erhalten, wurde diese R-Kurve nun im nächsten Schritt dazu verwendet, die Ratios der einzelnen Algorithmen in korrespondierende Sauerstoffsättigungswerte umzurechnen. Für die so erhaltenen

S_pO_2 -Werte sind in der Tabelle 4.8 die Ergebnisse der Bland-Altman-Statistik gegen die Blutgasanalyse zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Korrelationskoeffizienten der drei Algorithmen identisch sind ($R^2 = 0.96$) und auch die RMSE mit Werten zwischen 2.33 % und 2.36 % nur eine geringe Abweichung zueinander zeigen.

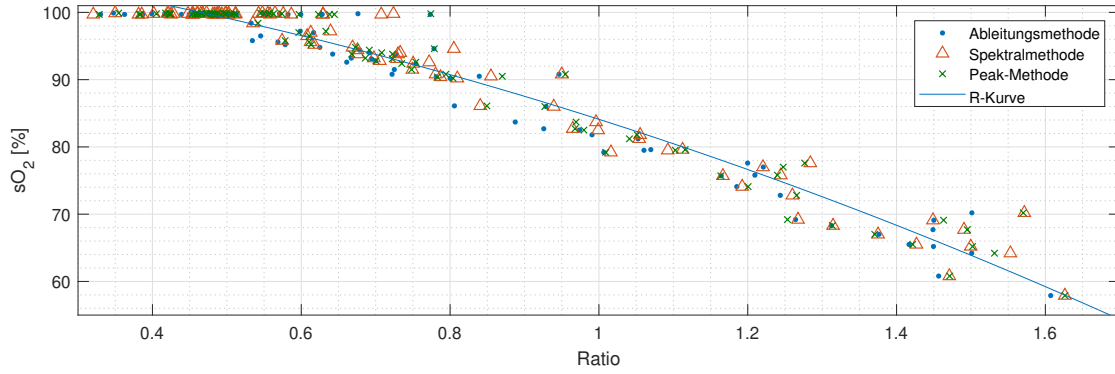


Abbildung 4.6 – sO_2 -R-Kurve der drei Feature-Extraktionsverfahren mit den Daten der Tierversuchsstudie.

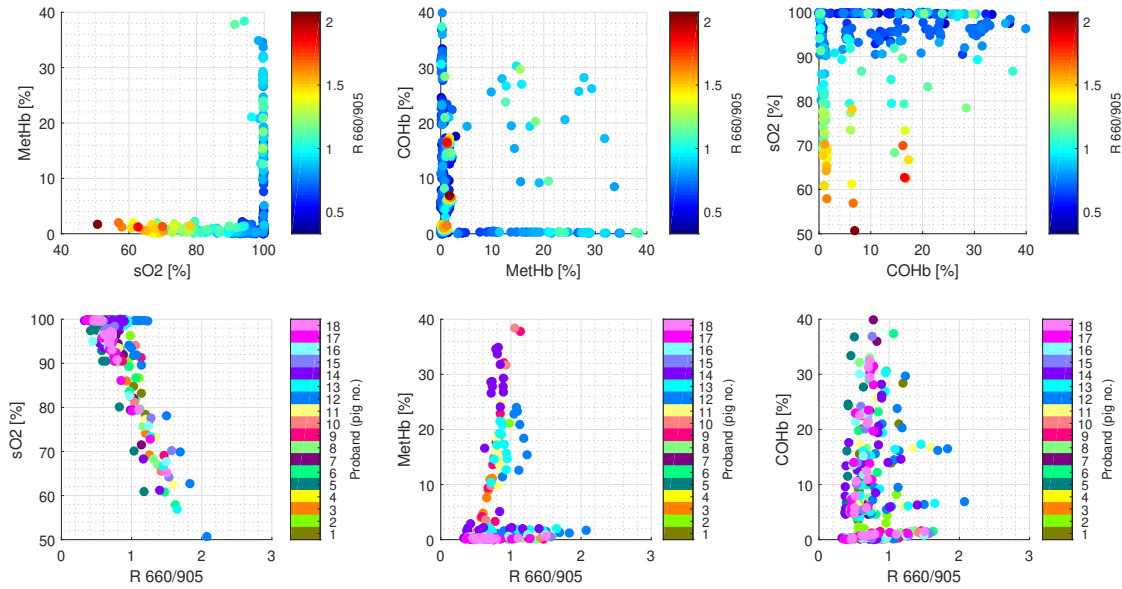
Tabelle 4.8 – Bland-Altman-Statistik zur Verifizierung der Feature-Extraktion mit realen Signalen anhand der SpO_2 -Kalibrierung der Tierversuchsstudie.

| | | Ableitungs- methode | Peak- Methode | Spektral- methode |
|--------------------------|-----|------------------------|------------------|----------------------|
| RMSE | [%] | 2.34 | 2.36 | 2.33 |
| Bias | [%] | 0.36 | -0.17 | -0.20 |
| R^2 | [1] | 0.96 | 0.96 | 0.96 |
| σ | [%] | 2.33 | 2.36 | 2.33 |
| upper limit of agreement | [%] | 4.92 | 4.46 | 4.38 |
| lower limit of agreement | [%] | -4.20 | -4.80 | -4.77 |

Aus den vorherigen Betrachtungen ergibt sich für diese Arbeit, dass mit den Features der Ableitungsmethode weitergearbeitet wird. Dies begründet sich auf der einen Seite durch ihre hinreichend robuste Arbeitsweise und auf der anderen Seite durch eine schnelle und universelle Implementierbarkeit, insbesondere auch auf kleinen Embedded Systemen. Die weiteren Betrachtungen und Ergebnisse für die Bestimmung der Blutparameter basieren demnach auf den Features der Ableitungsmethode.

Als Ergebnis der Feature-Extraktion der Tierversuche stehen die verschiedenen Merkmale gegen die Referenzgrößen zur Verfügung. Diese sind umfassend im Anhang in den Abbildungen A.31-A.58 ab Seite 129 dargestellt. Hier wird exemplarisch das Feature $R_{660/905}$ gegen die Referenzwerte gezeigt, siehe Abbildung 4.7.

Die oberen Plots zeigen dabei die gegenseitige Beeinflussung der Blutparameter sO_2 , MetHb und COHb. Das Ratio ist hier farblich codiert. In den unteren Plots wird der

Abbildung 4.7 – Feature $R_{660/905}$ der Tierversuche.

Einfluss der einzelnen Blutparameter gezeigt, während diesmal die Versuchstiere farblich codiert sind. Es zeigt sich für dieses Ratio, dass eine starke Abhängigkeit zur Sauerstoffsättigung vorliegt. Auch ist eine Abhängigkeit zur MetHb-Konzentration festzustellen. Hingegen ist eine Abhängigkeit zur COHb-Konzentration nur sehr schwach ausgeprägt und nicht signifikant. Die Einflüsse der Parameter sO_2 und MetHb überlagern sich zudem sehr stark.

Die Features aus den Wellenlängen, die in Reflexion gemessen wurden, wurden für die weitere Verwendung ausgeschlossen. Es zeigte sich, dass die Photoplethysmogramme der Wellenlängen 518 nm und 587 nm ein nicht hinreichendes Signal-Rausch-Verhältnis für die Feature-Extraktion aufwiesen und damit für die weitere Verwendung in der Regression nicht genutzt werden konnten.

4.2.1 Übertragung vom Modell ins Embedded System

Parallel zur Modellbildung mit der Mathematiksoftware Matlab der Firma Mathworks wurde an der Implementierung für potenzielle in der Praxis einsetzbare Geräte gearbeitet. Hier fand eine Umsetzung der Feature-Extraktion sowie des Modells zur Bestimmung der Blutparameter in Embedded-Software mit der Programmiersprache C99 statt. Das Embedded System konzentrierte sich auf die Feature-Extraktion mit der Ableitungsmethode. Die Peak-Methode und die Spektralmethode liegen ebenfalls vor, wurden bisher jedoch nur für die S_pO_2 -Bestimmung genutzt. Neben der Bestimmung der Sauerstoffsättigung, MetHb und COHb wurden auch Algorithmen zur Bestimmung der Herzrate und der Signalqualität implementiert. Die Firma bluepoint MEDICAL GmbH & Co KG lieferte dazu die entsprechende Hardware und die Software zur Ansteuerung der LEDs sowie zum Auslesen der Photodioden. Der so entstandene Prototyp zur Bestimmung multipler

Blutparameter ist funktionsbereit, hat jedoch zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch keine CE konforme Zulassung.

Die Algorithmen zur Feature-Extraktion und die zugehörige Bestimmung der Sauerstoffsättigung wurden des Weiteren in einem Pulsoximeter-Prototyp integriert. Dieser Prototyp hat sich hinsichtlich der Toleranz gegen Bewegungsartefakte als sehr robust erwiesen [Gew16]. Sowohl bei Tests mit dem Pulsoximetrie-Simulator Index 2 der Fa. Fluke Biomedical, als auch im Versuch mit realen Probanden, die Bewegungsartefakte provozierten, lieferten die Messungen stets valide Ergebnisse. Anzumerken sei hier jedoch, dass bei den Versuchen mit Probanden keine Sauerstoffentsättigung durchgeführt wurde.

4.3 Bestimmung der Blutparameter

Dieser Abschnitt gliedert sich in vier Teile, die nacheinander die Ergebnisse der Bestimmung der einzelnen Blutparameter cHb, sO₂, MetHb und COHb besprechen.

4.3.1 Hämoglobinkonzentration

Messdaten zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration liegen sowohl aus dem Tierversuch, wie auch aus Messungen am Menschen vor. Eine detaillierte Untersuchung fand jedoch nur an den Daten der Untersuchungen am Menschen statt, da bei den Tierversuchen der Fokus nicht auf dem Parameter cHb lag und dementsprechend bei diesem die Variation zu gering ausfiel. Des Weiteren wurde bei den Tierversuchen ein Sensor mit anderen Wellenlängen als bei den Messungen am Menschen genutzt.

Aus den vorliegenden Datensätzen wurden mit der Ableitungsmethode die Features berechnet. Da das Sensorsystem 1 mit fünf Wellenlängen zum Einsatz kam, ergaben sich hier 20 verschiedene Features. Von diesen sind zehn in der Abbildung 4.8 dargestellt. Jedes Feature ist gegen den cHb als Referenzwert der BGA aufgetragen. Auf eine Darstellung der jeweils inversen Ratios wird verzichtet, da sich daraus keine weitere Aussage hinsichtlich einer Korrelation zum cHb treffen lässt. Bei keinem der hier gezeigten Merkmale zeigt sich eine ausgeprägte Korrelation zum cHb.

Ausgehend von der Vorarbeit in der Dissertation von KRAITL [Kra08] wird das Feature $R_{800/1300}$ isoliert betrachtet. Das Ergebnis der linearen Regression zeigt der Bland-Altman-Plot in Abbildung 4.9. Der Fit zeigt, dass zwischen dem berechneten cHb- und dem cHb-Referenzwert keine Korrelation vorliegt. Die berechneten Werte befinden sich allesamt nahe um den Gesamtmittelwert von 14.6 g/dl verteilt.

Im nächsten Schritt wurden alle zur Verfügung stehenden Features mit einer linearen, einer linearen quadratischen, einer PLS- und einer quadratischen PLS-Regression auf den cHb-Referenzwert gefittet. Diese sind in den Abbildungen 4.10-4.13 dargestellt. Für jede Fittingmethode ist links das Fitting auf einen Trainings- und rechts auf einen unabhängigen Testdatensatz dargestellt. Es ist zu erkennen, dass das quadratische lineare Fitting bei dem Trainingsdatensatz mit einem Korrelationskoeffizienten von $R^2 = 0.77$ und einem RMSE von 0.52 g/dl am besten abschneidet. Die PLS-Regression bietet beim Training bessere Ergebnisse, als die einfache lineare Regression. Wird die PLS-Regression auch mit den Quadraten der Features durchgeführt, ergibt sich jedoch keine weitere Verbesserung. Betrachtet man jeweils die unabhängigen Testdatensätze, so liefert hingegen

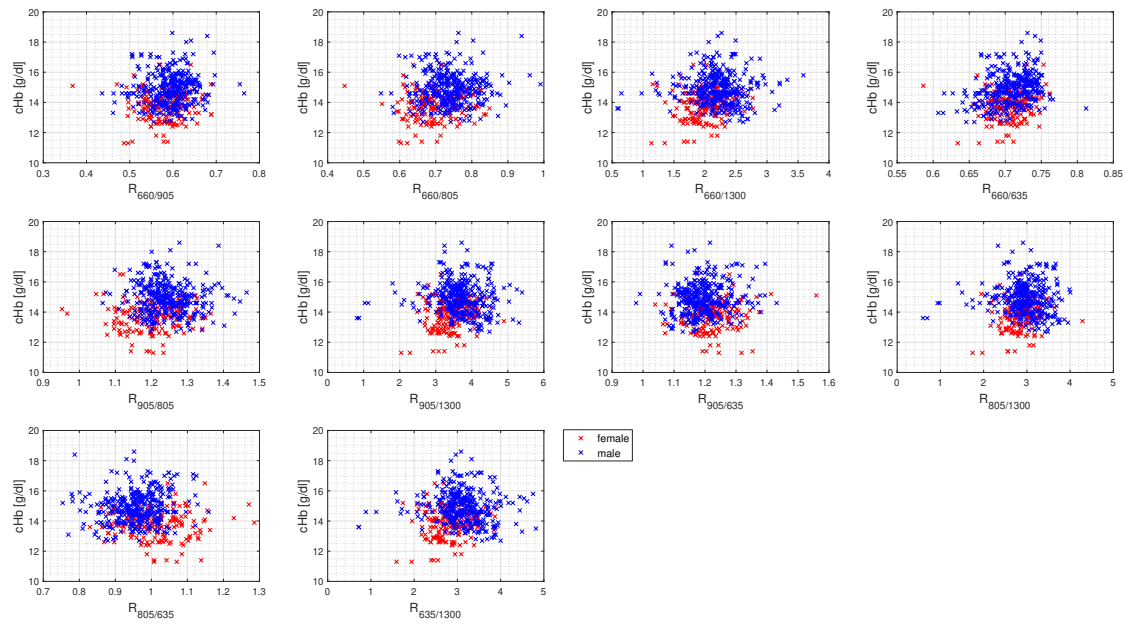


Abbildung 4.8 – Verschiedene Ratios aufgetragen gegen den cHb-Referenzwert; das jeweilige Geschlecht ist farbig dargestellt.

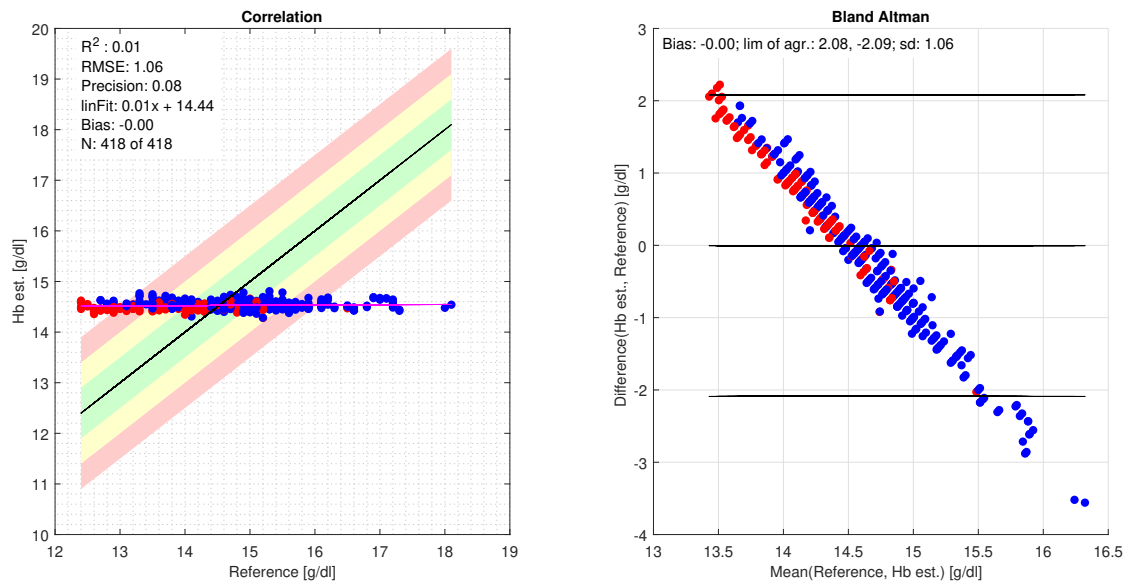


Abbildung 4.9 – Regression auf das Feature $R_{805/1300}$; berechneter cHb-Wert aufgetragen über dem cHb-Referenzwert.

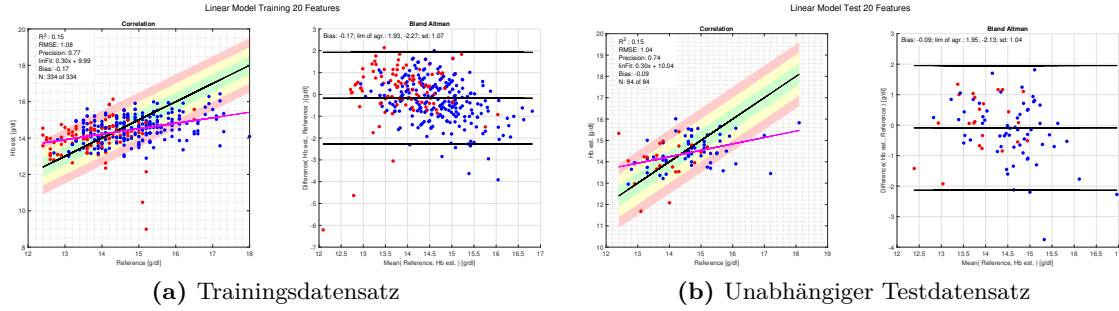


Abbildung 4.10 – Lineare Regression mit 20 Features.

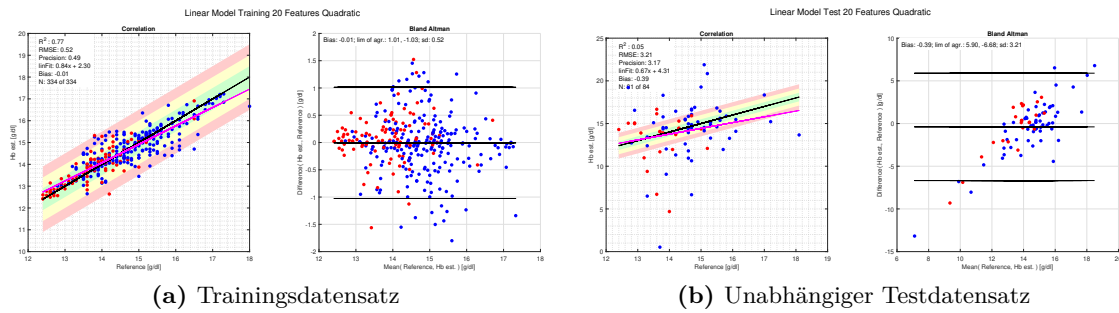


Abbildung 4.11 – Lineare Regression mit 20 Features (quadratisch).

die PLS-Regression mit $R^2 = 0.24$ und einem RMSE von 0.91 g/dl das beste Ergebnis. Bei den anderen Methoden ist entweder die Streuung größer oder eine noch geringere Korrelation zu verzeichnen.

Ausgehend von der quadratischen linearen Regression wurde eine Stepwise Regression durchgeführt, um das Feature Set zu verkleinern. Dies führt zu einem Korrelationskoeffizienten von $R^2 = 0.34$ und einem RMSE von 0.91 g/dl bei dem Trainingsdatensatz und einem Korrelationskoeffizienten von $R^2 = 0.04$ und einem RMSE von 1.16 g/dl bei dem unabhängigen Testdatensatz. Die Ergebnisse der Stepwise Regression sind in der Abbildung 4.14 dargestellt. Es ergibt sich damit keine Verbesserung im Vergleich zur quadratischen linearen Regression oder der PLS-Regression.

Ergänzung mit synthetischen Daten aus dem Modell

Die real bestimmten Features werden um synthetische Features ergänzt, wie in Abschnitt 3.3.4 beschrieben. In Abbildung 4.15 sind dazu sowohl das Feature $R_{805/1300}$, als auch $R_{660/905}$ mit den real gemessenen Datenpunkten, wie auch den synthetisch ermittelten gezeigt. Bei dem Feature $R_{805/1300}$ verlaufen die synthetischen Daten zwar durch die breite Punktwolke der real gemessenen Daten, aber eine Korrelation ist nicht zu erkennen. Die synthetischen Features sind hier für vier verschiedenen Sättigungen berechnet, die jeweils im physiologischen Bereich liegen. Da es sich um das Feature $R_{805/1300}$ handelt und 805 nm die isosbestische Wellenlänge für oxygeniertes und desoxi-

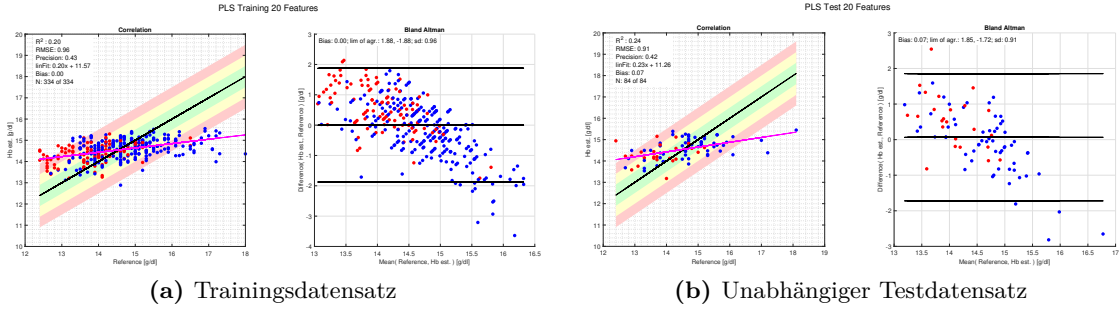


Abbildung 4.12 – PLS-Regression mit 20 Features.

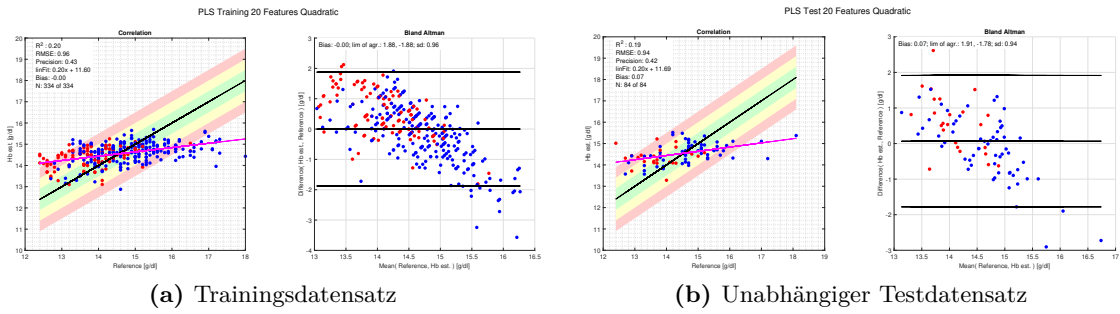


Abbildung 4.13 – PLS-Regression mit 20 Features (quadratisch).

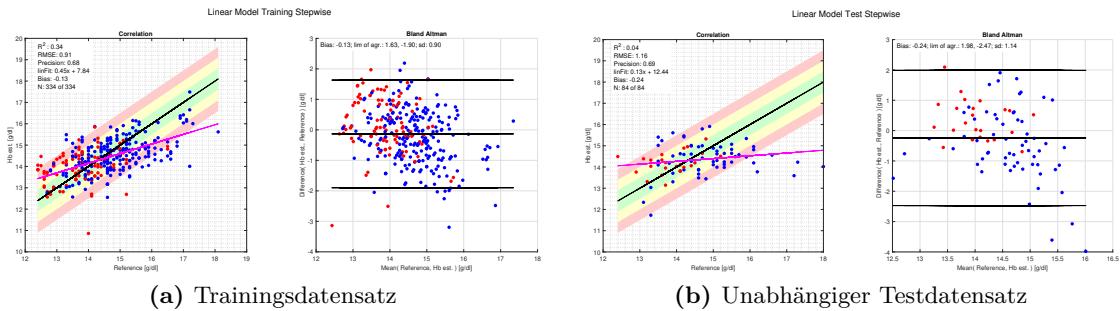


Abbildung 4.14 – Lineare Regression mit 20 Features (stepwise).

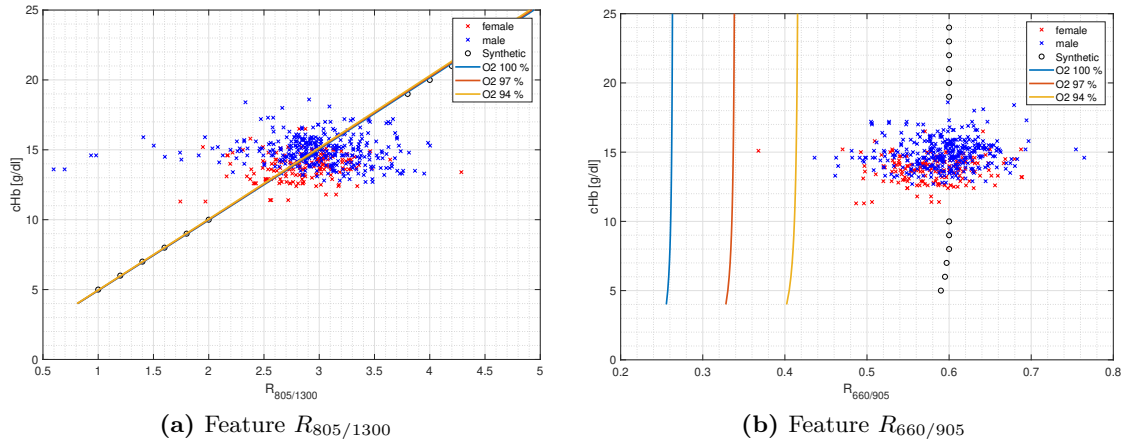


Abbildung 4.15 – Real bestimmte sowie synthetisch berechnete Features aufgetragen gegen die Gesamthämoglobinkonzentration. a) zeigt das Feature $R_{805/1300}$, bei dem keine Sauerstoffabhängigkeit der synthetischen Features zu verzeichnen ist. b) zeigt das Feature $R_{660/905}$, bei dem eine deutliche Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung gegeben ist. In b) sind auch die Daten mit Offsetkorrektur eingezeichnet, die für das Fitting genutzt wurden.

geniertes Hämoglobin ist, sind die Unterschiede zwischen den synthetischen Features der verschiedenen Sauerstoffsättigungen marginal. Bei dem Feature $R_{660/905}$ verlaufen die synthetisch berechneten Datenpunkte nicht durch die real ermittelten. Um jedoch die Daten zu nutzen und ein Regressionsmodell zu trainieren, wurden die synthetischen Features um einen Offset korrigiert, sodass diese entsprechend durch die Punktwolke der realen Features verlaufen.

Die übrigen Features sind hier nicht dargestellt. Es wurde jedoch, wenn notwendig, auch dort eine Offsetkorrektur vorgenommen, bevor die Features für ein Regressionsmodell genutzt wurden. Abbildung 4.16 stellt die Ergebnisse der Regression dar, bei der die realen Features um synthetische im Trainingsdatensatz ergänzt wurden. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0.07$ und einem RMSE von 1.48 g/dl. Eine Verbesserung zu einem Regressionsmodell ohne synthetische Daten hat nicht stattgefunden.

4.3.2 Sauerstoffsättigung

Üblicherweise wird im Bereich der Pulsoximetrie zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung das Feature $R_{660/905}$ in Kombination mit quadratischer linearer Regression genutzt, um auf den Zielparameter sO_2 zu schließen. Es wurden hier neben dieser Kombination weitere untersucht und auch der Einfluss von MetHb und COHb mit in Betracht gezogen. Dazu kamen die Daten aus den Tierversuchen zum Einsatz.

In Tabelle 4.9 sind die Ergebnisse der reinen Sauerstoffsättigung gezeigt. Ein Einfluss von MetHb bzw. COHb wurde hier ausgeschlossen. Die Leave-One-Out-Crossvalidation über alle Versuchstiere liefert bezogen auf den Referenzparameter sO_2 im besten Fall einen Korrelationskoeffizienten von 0.99 und einen RMSE von 1.36 %. Für diesen Fit sind

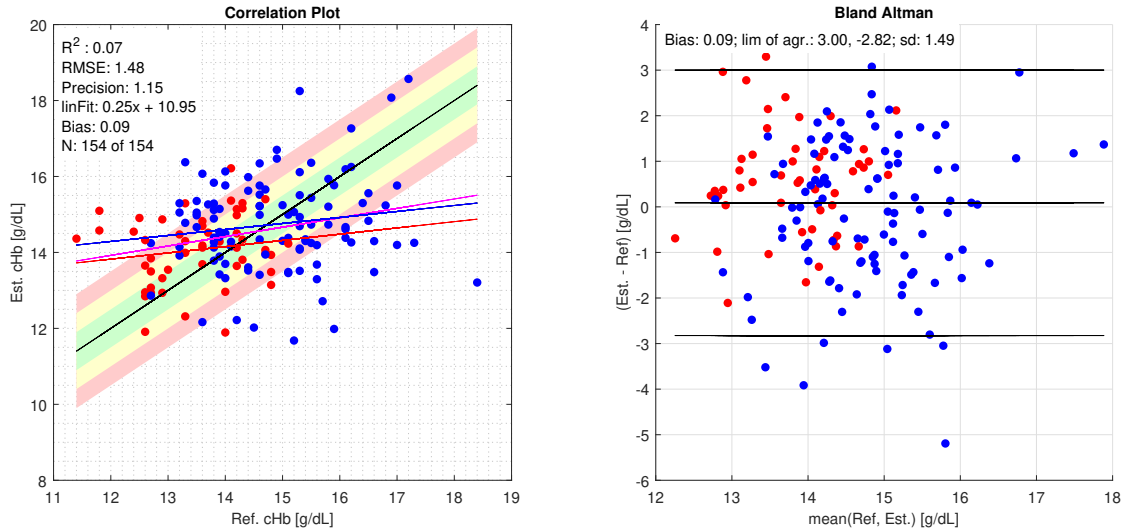


Abbildung 4.16 – Testdatensatz der linearen Regression mit 20 Features mit realen und synthetischen Features.

insgesamt vier Ratios genutzt worden. Vergleicht man dies mit einem Fit auf das Standard-Ratio $R_{905/660}$, so fällt auf, dass die Güte des Fittings abnimmt. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R^2 = 0.95$ und der RMSE ist mit 2.81 % ebenfalls schlechter.

Wird parallel neben sO_2 auch MetHb variiert, verschlechtert sich das Ergebnis für sO_2 , siehe Tabelle 4.10. Das beste Ergebnis erreicht hier einen Korrelationskoeffizienten von $R^2 = 0.98$ mit einem RMSE von 1.58 %.

Tabelle 4.11 zeigt, dass beim Fitting auf sO_2 bei paralleler Existenz von COHb ein ähnliches Ergebnis wie bei der parallelen Variation von MetHb erreicht werden kann. Es ergibt sich im besten Fall $R^2 = 0.98$ und $RMSE = 1.54$ %.

Abschließend wurden Fittings erstellt, bei denen sowohl COHb als auch der MetHb parallel zum sO_2 variiert wurde, siehe Tabelle 4.12. Es ergibt sich im besten Fall ein Korrelationskoeffizient von 0.97 und ein RMSE von 1.67 %, Modell #7. In Abbildung 4.17 ist der entsprechende Fit dargestellt. Die einzelnen Tiere sind farblich kodiert. Der COHb bzw. der MetHb steigen auf bis zu 40 % an.

Die Plots nach Bland-Altman mit und ohne Existenz anderer Hämoglobinderivate finden sich im Anhang A.4 ab Seite 142. Es sei hier darauf hingewiesen, dass für die verschiedenen Kombinationen von Einflüssen sich stets unterschiedliche Feature Sets als beste Lösung herausgestellt haben. Vergleicht man z. B. das Standard- S_pO_2 -Ratio $R_{905/605}$, so fällt die erhebliche Empfindlichkeit gegen einen MetHb- und/oder COHb-Einfluss auf. Bei allen Fittings ist hier ein quadratisches lineares Modell gewählt worden. Eine Regression mit einfach linearen Modellen lieferte stets schlechtere Ergebnisse. Andere Regressionsmethoden wie z. B. die Partial Least Squares Regression konnten das Ergebnis ebenfalls nicht verbessern.

Tabelle 4.9 – Bestimmung des Parameters sO_2 ohne Existenz von MetHb bzw. COHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|--|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{660/905}, R_{635/970}$ | 0.99 | 1.36 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/905}$ | 0.95 | 2.81 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{760/970}$ | 0.93 | 3.20 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{970/760}$ | 0.93 | 3.03 |

Tabelle 4.10 – Bestimmung des Parameters sO_2 mit der parallelen Existenz von MetHb, jedoch ohne Existenz von COHb.

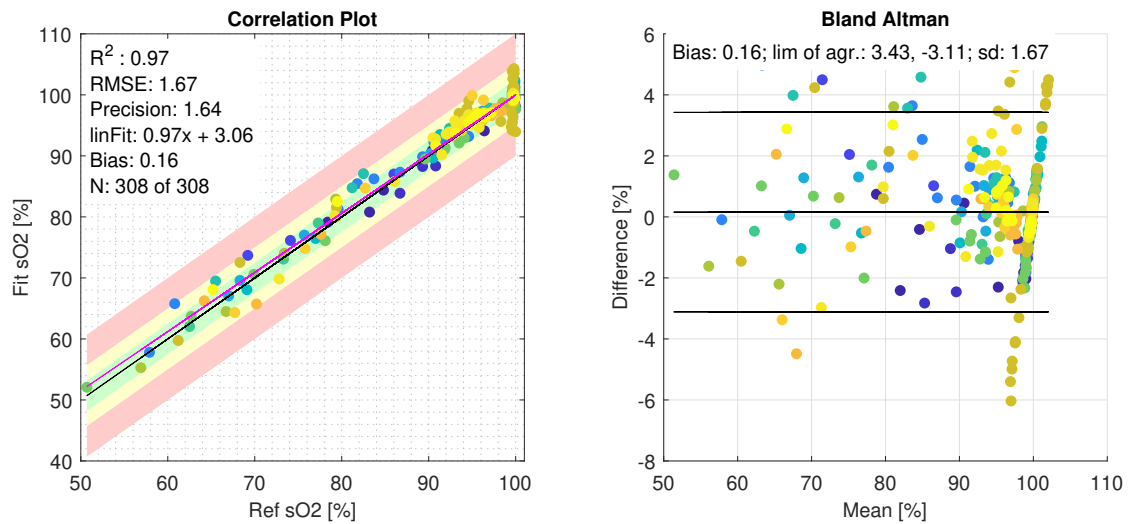
| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|---|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{660/905}, R_{635/970}$ | 0.97 | 1.84 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/905}$ | 0.79 | 4.81 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{660/905}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.98 | 1.62 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.98 | 1.58 |

Tabelle 4.11 – Bestimmung des Parameters sO_2 mit der parallelen Existenz von COHb, jedoch ohne Existenz von MetHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|---|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{660/905}, R_{635/970}$ | 0.97 | 1.93 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/905}$ | 0.89 | 3.80 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{660/905}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.97 | 2.01 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.96 | 2.09 |
| 5 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}, R_{970/905}$ | 0.98 | 1.66 |
| 6 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/905}, R_{970/905}$ | 0.98 | 1.54 |

Tabelle 4.12 – Bestimmung des Parameters sO_2 mit der parallelen Existenz von MetHb und COHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|--|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{660/905}$, $R_{635/970}$ | 0.96 | 2.05 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/905}$ | 0.74 | 5.02 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{660/905}$, $R_{635/970}$, $R_{970/760}$ | 0.96 | 2.02 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{970/760}$ | 0.96 | 2.02 |
| 5 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{970/760}$, $R_{970/905}$ | 0.96 | 1.99 |
| 6 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/905}$, $R_{970/905}$ | 0.96 | 1.93 |
| 7 | lin. quadr. | $R_{660/970}$, $R_{635/905}$, $R_{805/760}$, $R_{760/905}$ | 0.97 | 1.67 |
| 8 | lin. quadr. | $R_{970/760}$ | 0.91 | 2.92 |

**Abbildung 4.17** – sO_2 -Evaluation mit Existenz von MetHb und COHb.

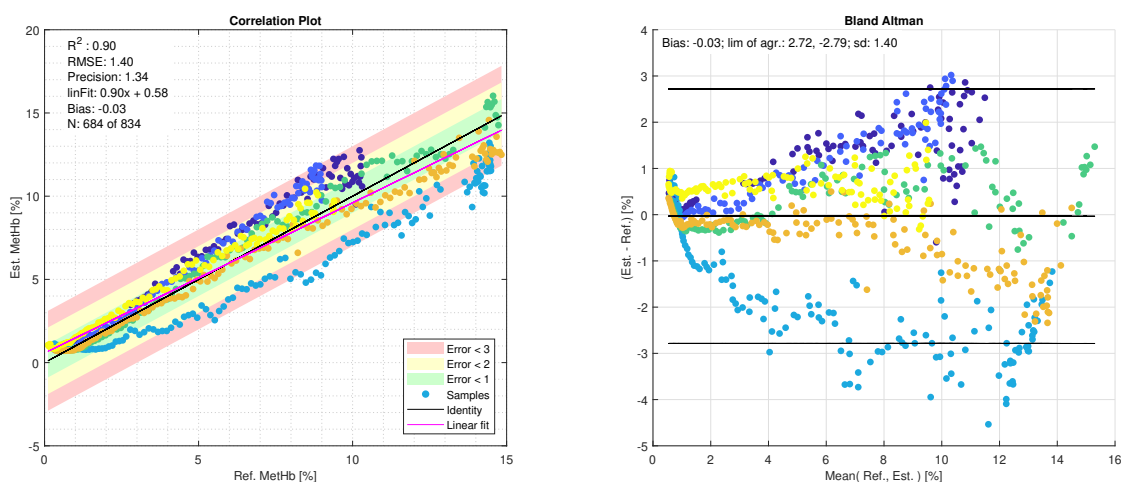


Abbildung 4.18 – MetHb-Evaluation mit der Differenzmethode. Daten mit geringem sO_2 ($sO_2 < 97\%$) sind ausgeschlossen worden. Die Probanden sind farblich kodiert.

4.3.3 Methämoglobin

Studie UCSF

Nachdem aus den Daten die Features wie zuvor beschrieben berechnet wurden, wurde mit der linearen Regression und der Differenzmethode auf den MetHb gefittet. Dies fand jeweils in zwei Schritten statt. Zuerst wurden Daten mit einem $sO_2 < 96\%$ ausgeschlossen und im Anschluss alle Daten herangezogen. Die Ergebnisse der Evaluation sind in den Abbildungen 4.18 bis 4.21 sowie in der Tabelle 4.13 dargestellt. Da insgesamt nur sechs Probanden vorliegen, wurde hier mit der Leave-One-Out-Crossvalidation (LOOCV) gearbeitet.

Tabelle 4.13 – Bland-Altman-Statistik zur MetHb-Bestimmung der UCSF-Daten. Es wird hier die lineare Regression mit der Differenzmethode verglichen.

| | | ohne Sauerstoffsättigung | | mit Sauerstoffsättigung | |
|--------------------|-----|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | | lin. Reg. | Diff. Meth. | lin. Reg. | Diff. Meth. |
| N | | 684 | 684 | 834 | 834 |
| RMSE | [%] | 1.28 | 1.40 | 1.48 | 1.41 |
| Bias | [%] | -0.14 | -0.03 | -0.05 | 0.02 |
| R^2 | [1] | 0.92 | 0.90 | 0.89 | 0.90 |
| σ | [%] | 1.27 | 1.40 | 1.48 | 1.42 |
| upper lim. agreem. | [%] | 2.35 | 2.72 | 2.86 | 2.79 |
| lower lim. agreem. | [%] | -2.63 | -2.79 | -2.96 | -2.76 |

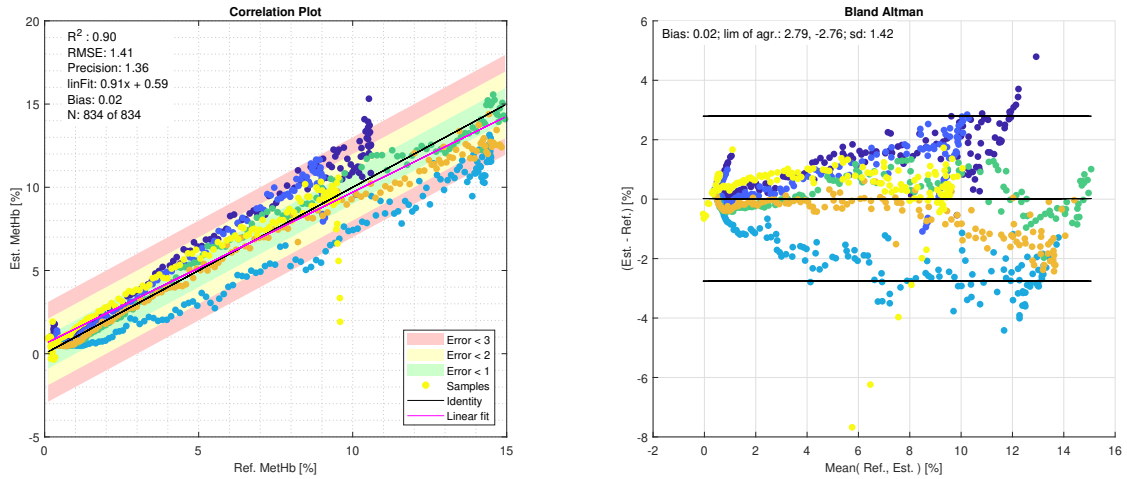


Abbildung 4.19 – MetHb-Evaluation mit der Differenzmethode. Zusätzlich zu der MetHb-Aufsättigung hat hier eine Sauerstoffsättigung stattgefunden. Die Probanden sind farblich kodiert.

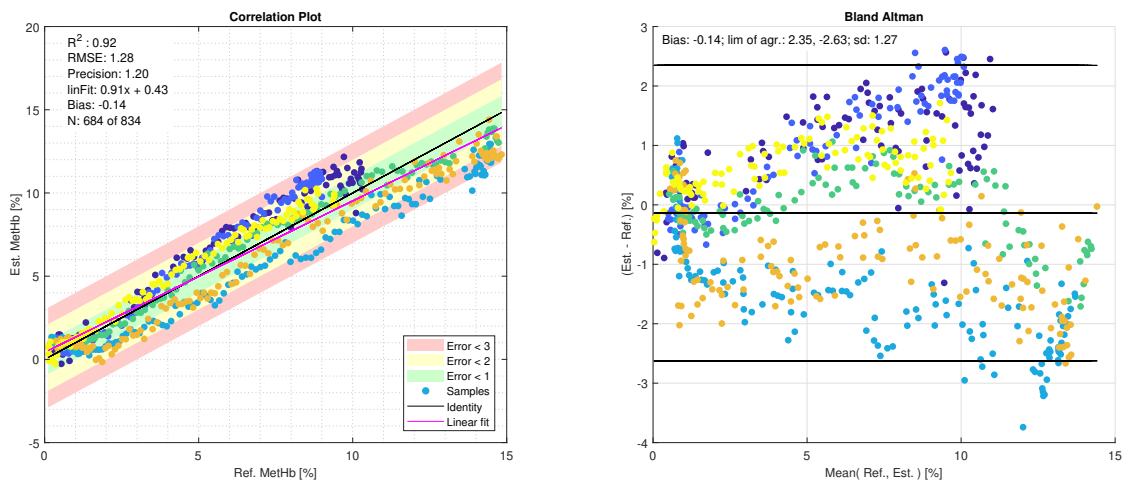


Abbildung 4.20 – MetHb-Evaluation mittels linearer Regression. Daten mit geringem sO_2 ($sO_2 < 97\%$) sind ausgeschlossen worden. Die Probanden sind farblich kodiert.

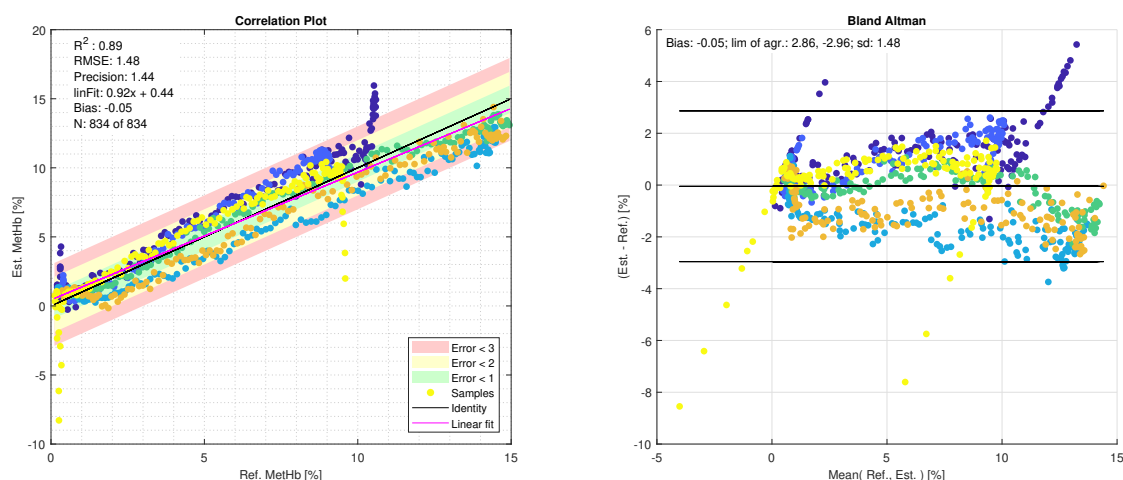


Abbildung 4.21 – MetHb-Evaluation mittels linearer Regression. Zusätzlich zu der MetHb-Aufsättigung hat hier eine Sauerstoffsättigung stattgefunden. Die Probanden sind farblich kodiert.

Die Kennzahlen der beiden verwendeten Methoden sind sowohl ohne beachtete Sauerstoffsättigung, als auch mit Sauerstoffsättigung vergleichbar. Die Unterschiede der Kennzahlen sind nicht signifikant. Dies wird auch beim Vergleich der Plots aus Abbildungen 4.18 und 4.20 (jeweils ohne Sauerstoffsättigung) deutlich. Betrachtet man aber die Plots, bei denen die Sauerstoffsättigung berücksichtigt wurde, fallen kleine Unterschiede auf, siehe Abbildungen 4.19 und 4.21. Bei der linearen Regression mit Sauerstoffsättigung ist der MetHb-Fehler teilweise erheblich. Gerade bei 0 % und ca. 10 % MetHb gibt es teilweise Fehler, die durch die zusätzliche Sauerstoffsättigung zu erklären sind, die gerade in diesem Bereich stattgefunden hat. Die Differenzmethode kann dies, vor allem im niedrigen MetHb-Bereich, deutlich besser kompensieren und weist dementsprechend in diesem Bereich einen kleineren Fehler auf.

Tierversuche

Die Bestimmung des MetHb bei den Daten der Tierversuche erfolgte mit der linearen Regression. Die Differenzmethode führte hier zu keinen stabilen Ergebnissen. Auch die Partial Least Squares Regression oder die Principal Component Regression lieferten keine nennenswerte Verbesserung bei der Regression.

Die folgenden vier Tabellen stellen die Ergebnisse der Tierversuche hinsichtlich MetHb dar. In Tabelle 4.18 wird nur der MetHb betrachtet. Datenpunkte, die eine Variation des sO_2 bzw. COHb bedeuten würden, sind ausgeschlossen worden. Der sO_2 beträgt dementsprechend mindestens 98 % und der COHb nicht mehr als 4 %. Im besten Fall ergibt sich bei der LOOCV ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0.83$, während der RMSE = 4.57 % beträgt.

Wird zusätzlich zu einer MetHb-Aufsättigung auch eine Sauerstoffsättigung durchgeführt, ergibt sich bestens ein $R^2 = 0.92$ und RMSE = 2.73 %. Die Ergebnisse der einzelnen Modelle sind in Tabelle 4.15 aufgetragen.

Die Ergebnisse verschlechtern sich bei Existenz von COHb. Tabelle 4.16 zeigt die Ergebnisse der Regression auf MetHb mit paralleler Existenz von COHb. Eine Sauerstoffentsättigung wurde hier ausgeschlossen. Im besten Falle beträgt $R^2 = 0.88$ und der RMSE = 3.44 %.

Im letzten Teil wurden alle Hämoglobinderivate variiert. Parallel zu einer MetHb-Aufsättigung wurde der COHb erhöht und eine Sauerstoffentsättigung durchgeführt. Tabelle 4.17 zeigt die Ergebnisse der Regression. Es ergibt sich im besten Falle hier $R^2 = 0.90$ und RMSE = 2.15 %.

Die Plots nach Bland-Altman zur Regression des Parameters MetHb mit und ohne Existenz anderer Hämoglobinderivate finden sich im Anhang A.4 ab Seite 142.

Tabelle 4.14 – Bestimmung des Parameters MetHb ohne Variation von sO_2 bzw. Existenz von COHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|--|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/760}, R_{970/905}$ | 0.83 | 4.57 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.79 | 5.17 |

Tabelle 4.15 – Bestimmung des Parameters MetHb mit paralleler Variation von sO_2 , ohne Existenz von COHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|--|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/760}, R_{970/905}$ | 0.42 | 10.09 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.68 | 6.38 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.75 | 5.49 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.85 | 4.13 |
| 5 | lin. quadr. | $R_{635/760}, R_{635/905}, R_{805/970}, R_{805/905}$ | 0.92 | 2.73 |

Tabelle 4.16 – Bestimmung des Parameters MetHb mit paralleler Variation von COHb, ohne Variation von sO_2 .

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|--|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/760}, R_{970/905}$ | 0.59 | 8.29 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.63 | 6.55 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.78 | 4.00 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{635/760}, R_{635/905}, R_{805/970}, R_{805/905}$ | 0.86 | 3.37 |
| 5 | lin. quadr. | $R_{635/760}, R_{805/970}, R_{970/905}$ | 0.88 | 3.44 |

Tabelle 4.17 – Bestimmung des Parameters MetHb mit paralleler Variation von sO₂ und COHb.

| # | Modell | Features | R ² [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|--|--------------------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/760}, R_{970/905}$ | 0.14 | 9.24 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.51 | 6.35 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/970}, R_{635/970}, R_{970/760}$ | 0.26 | 6.23 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{635/760}, R_{635/905}, R_{805/970}, R_{805/905}$ | 0.88 | 2.56 |
| 5 | lin. quadr. | $R_{635/760}, R_{805/970}, R_{970/905}$ | 0.62 | 5.39 |
| 6 | lin. quadr. | $R_{635/760}, R_{805/970}, R_{970/905}$ | 0.78 | 3.31 |
| 7 | lin. quadr. | $R_{660/760}, R_{635/970}, R_{635/760}, R_{805/905}$ | 0.89 | 2.44 |
| 8 | lin. quadr. | $R_{660/635}, R_{660/805}, R_{635/805}, R_{635/760}$ | 0.90 | 2.15 |

Verwendung synthetisch erzeugter Features

In der Abbildung 4.22 sind die Features gegen die Methämoglobinsättigung und die Sauerstoffsättigung aufgetragen. Carboxyhämoglobin ist zur besseren Übersicht hier nicht enthalten.

Es ist zu erkennen, dass sich für die Bestimmung von MetHb besonders die Wellenlängen 635 nm, 660 nm und 760 nm und die dementsprechenden Ratios eignen, da bei diesen entweder eine starke Abhängigkeit von MetHb oder aber der Sauerstoffsättigung gegeben ist. Die anderen Ratios werden stark durch die Sauerstoff- und die MetHb-Konzentration überlagert.

4.3.4 Carboxyhämoglobin

Allgemeine COHb-Betrachtung

Daten, die eine Variation des Parameters COHb repräsentieren, wurden ausschließlich im Tierversuch erhoben. Ebenso wie zuvor bei der Regression auf den Parameter sO₂ oder MetHb wird hier eine lineare Regression in Kombination mit der LOOCV durchgeführt.

Zu Beginn wird ausschließlich der Parameter COHb betrachtet. Eine Variation von MetHb bzw. sO₂ wird ausgeschlossen und entsprechende Datenpunkte bleiben unberücksichtigt. Tabelle 4.18 zeigt die entsprechenden Ergebnisse. Es ergibt sich für den berechneten COHb ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0.55$ und ein Fehler von $RMSE = 6.23\%$.

Bei der Betrachtung des COHb unter paralleler Variation der Sauerstoffsättigung betragen die Gütekriterien im besten Fall $R^2 = 0.63$ und $RMSE = 5.54\%$. Wird neben COHb auch der MetHb variiert verschlechtert sich das Ergebnis auf $R^2 = 0.29$ und $RMSE = 10.01\%$. Bei der Regression auf COHb unter gleichzeitiger Variation von MetHb und der Sauerstoffsättigung ergibt sich $R^2 = 0.15$ und $RMSE = 9.52\%$.

Die Plots zur Regression finden sich im Anhang A.4 ab Seite 142. Neben der schlechten Kennzahlen der Gütekriterien zeigen auch die Plots, dass eine Regression auf den Parameter COHb von schlechter Qualität ist. Eine Regression mit anderen Verfahren wie der PCR oder PLSR führten zu keiner Verbesserung.

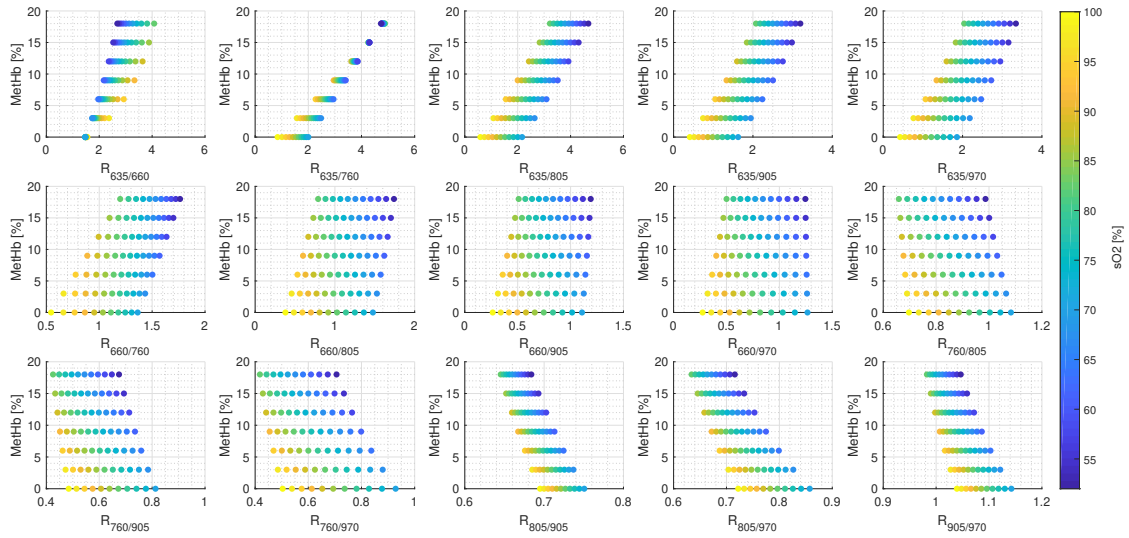


Abbildung 4.22 – Features in Abhängigkeit der Methämoglobinsättigung und der Sauerstoffsättigung. Carboxyhämoglobin ist nicht enthalten.

Tabelle 4.18 – Bestimmung des Parameters COHb ohne Variation von sO_2 , ohne Existenz von MetHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|---|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$ | 0.53 | 6.04 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/805}$, $R_{760/905}$ | 0.55 | 6.23 |

Tabelle 4.19 – Bestimmung des Parameters COHb mit paralleler Variation von sO_2 , ohne Existenz von MetHb.

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|---|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$ | 0.63 | 5.54 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/805}$, $R_{760/905}$ | 0.61 | 6.22 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/760}$, $R_{635/905}$ | 0.40 | 8.55 |

Tabelle 4.20 – Bestimmung des Parameters COHb mit paralleler Variation von MetHb, ohne Variation von sO_2 .

| # | Modell | Features | R^2 [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|---|-----------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/805}$, $R_{760/905}$ | 0.14 | 17.17 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/760}$, $R_{635/905}$ | 0.04 | 21.65 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/905}$, $R_{635/970}$, $R_{805/760}$ | 0.03 | 15.91 |
| 4 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$ | 0.29 | 10.01 |

Tabelle 4.21 – Bestimmung des Parameters COHb mit paralleler Variation von sO₂ und MetHb.

| # | Modell | Features | R ² [1] | RMSE [%] |
|---|-------------|---|--------------------|----------|
| 1 | lin. quadr. | $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$ | 0.15 | 9.52 |
| 2 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/805}$, $R_{760/905}$ | 0.13 | 9.97 |
| 3 | lin. quadr. | $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/760}$, $R_{635/905}$ | 0.07 | 14.29 |

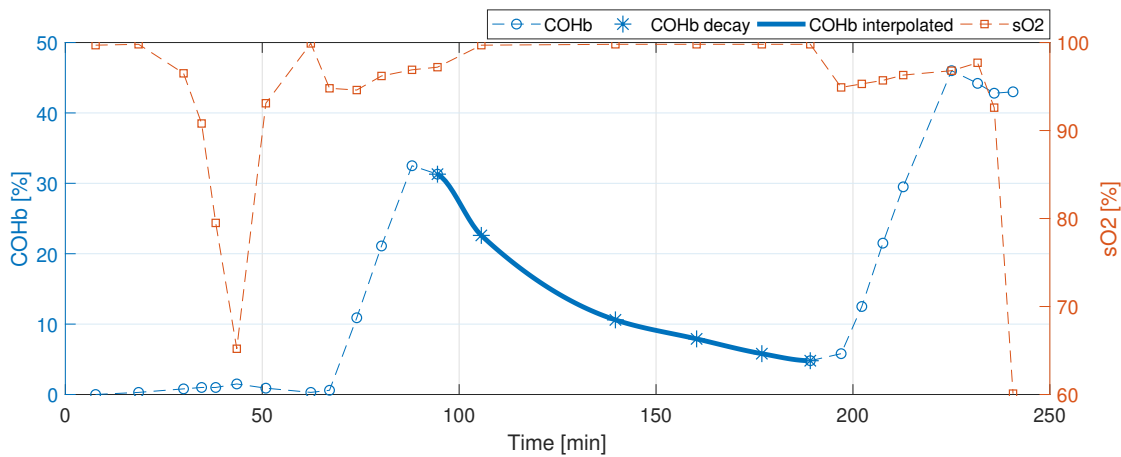


Abbildung 4.23 – COHb-Abklingkurve mit interpolierten Referenzen.

COHb-Abklingkurve

Bei den letzten vier Versuchstieren gibt es eine ausgeprägte COHb-Abklingkurve. Nachdem der COHb aufgesättigt wurde, fand eine Beatmung der Schweine mit Raumluft statt, sodass der COHb langsam auf seinen Startwert absank. Es wurde nun ausschließlich diese Abklingkurve genutzt. Dazu wurde zwischen den Referenzmessungen interpoliert, sodass für die Zeit der Abklingkurve eine quasi-kontinuierliche Referenz entstand. Dies ist beispielhaft in Abbildung 4.23 verdeutlicht. Eine Regression mit diesen Daten konnte jedoch keine Verbesserung zu den vormals ermittelten Ergebnissen aus dem vorherigen Abschnitt liefern.

Verwendung synthetisch erzeugter Features

In der Abbildung 4.24 ist entsprechend die Abhängigkeit gegen Carboxyhämoglobin gezeigt, ohne dass Methämoglobin existent ist.

Betrachtet man die Features zur Bestimmung des COHb unter Ausschluss des MetHb, fällt auf, dass wenige Ratios sensitiv auf eine Änderung des COHb reagieren und alle Features ausnahmslos sehr stark von einer Änderung der Sauerstoffkonzentration überlagert werden. Auffällig ist das Feature $R_{635/760}$, dieses scheint am wenigsten stark von COHb abhängig zu sein.

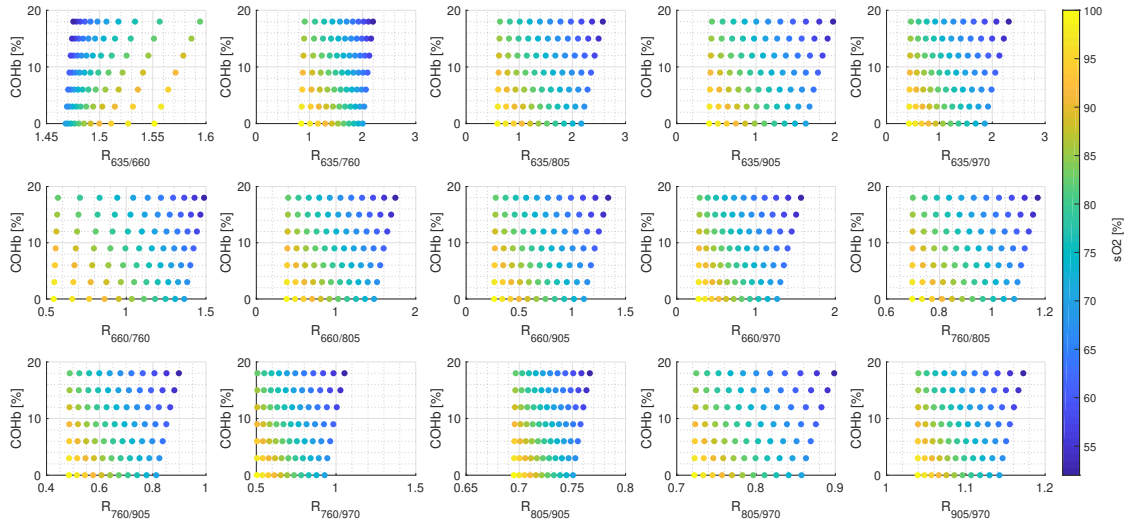


Abbildung 4.24 – Features in Abhängigkeit der Carboxyhämoglobinsättigung und der Sauerstoffsättigung. Methämoglobin ist nicht enthalten.

5 Diskussion

Hier sollen die in Kapitel 4 ermittelten Ergebnisse diskutiert werden. Beginnend bespricht Abschnitt 5.1 die Anwendbarkeit der Feature-Extraktion und ihrer Verfahren. Der folgende Abschnitt 5.2 erörtert die Bestimmung der Blutparameter cHb, sO₂, MetHb und COHb, während Abschnitt 5.3 auf die Einflussparameter eingeht. Abschnitt 5.4 präsentiert Überlegungen zur Genauigkeit und Auflösung, bevor Abschnitt 5.5 bezugnehmend auf die initialen Fragestellungen die erzielten Ergebnisse zusammenfasst.

5.1 Feature-Extraktion

Aus den Photoplethysmogrammen kann nicht direkt auf die Zielparameter, die einzelnen Blutderivate, geschlossen werden. Deshalb stellt die Feature-Extraktion eine wichtige Säule für diese Arbeit dar. In dieser Abhandlung wurden drei Verfahren zur Bestimmung der Ratios vorgestellt.

5.1.1 Grundsätzliche Schwierigkeiten

Grundsätzlich haben alle Verfahren mit ähnlichen Schwierigkeiten zu kämpfen. Aus einem mehr oder weniger mit Artefakten kontaminiertem Signal, gilt es das eigentliche Nutzsignal zu extrahieren, um schließlich Ratios bestimmen zu können. Die Hauptursachen für Artefakte sind Bewegungsartefakte, meistens direkt durch Muskelkontraktionen ausgelöst. Die Ursache kann aber auch außen liegen, indem der Sensor oder der Proband von extern bewegt wird. Beides führt zu Artefakten, die teilweise für erhebliche Abweichungen in der Feature-Berechnung sorgen können. Sowohl bei den Tierversuchen, als auch bei den Versuchen am Menschen war man bestrebt, diese Artefakte zu minimieren. Bei den Tierversuchen können Bewegungsartefakte nahezu ausgeschlossen werden, da die Tiere anästhesiert waren. Die Nutzung einer Armauflage minimiert bei der Datenerhebung am Menschen die Bewegungen und deren Einflüsse. In Vorarbeiten [Gew16] wurde auch die Motion-Performance der hier verwendeten Algorithmen getestet. Es zeigte sich, dass auch unter erschwerten Bedingungen die verwendeten Verfahren geeignet sind.

Störungen durch elektromagnetische Einkopplung stellen den zweiten großen Haupteinflussfaktor. Das eigentliche Nutzsignal wird von einem Störsignal überlagert. Verstärkt wird dieser Effekt zusätzlich, wenn am Messort eine geringe Perfusion vorliegt. Der AC-Anteil ist in diesem Fall im Vergleich zum DC-Anteil sehr klein. Diese Störungen durch elektromagnetische Einkopplung treten jedoch vornehmlich im höheren Frequenzbereich auf und es findet eine hinreichende Abgrenzung von den Frequenzen statt, die der eigentlichen Herzaktivität und damit dem Pulsieren in den Arterien zuzuordnen sind. Auch problematisch ist es, wenn die Transmission des durchstrahlten Gewebes sehr gering ist und somit auch der resultierende absolute AC-Anteil. Im Extremfall gelangt man hier an

die Auflösungsgrenzen der Hardware, insbesondere des Analog-Digital-Wandlers. Kommt man in diese Bereiche, so werden auch die Grenzen der Feature-Extraktion erreicht.

Auch die Physiologie kann Einflüsse auf die Feature-Extraktion haben. So finden sich in den Photoplethysmogrammen auch Signaleinteile mit Frequenzen unter 1 Hz. Diese treten z. B. aufgrund von Thermo-, Blutdruckregulation oder Vasomotorik auf. Aber auch kardio-respiratorische Einflüsse spielen hier eine Rolle. Im Extremfall können sich diese Einflüsse mit den Frequenzen, die der Herzrate zuzuordnen sind, vermischen – das Nutzsignal wird überlagert.

Schließlich muss ein Verfahren nicht nur im Offline-Betrieb, sondern auch im Online-Betrieb und auch in einem Embedded System nutzbar sein. Zu bedenken sind hier Aspekte, die den Speicherbedarf und den Rechenaufwand der Methode betreffen. Das Embedded System muss für einen Einsatz als Produkt entsprechend adaptiert sein. Wenn es um eine ressourcenschonende Implementierung geht, muss auch dementsprechend der Algorithmus adäquat gewählt werden.

Es wurden drei Methoden vorgestellt, um die Features aus den Photoplethysmogrammen zu extrahieren, siehe Abschnitt 3.4. Die verschiedenen Methoden haben jeweils für sich genommen Vor- und Nachteile.

5.1.2 Ableitungsmethode

Bei der ersten Methode, werden im Zeitbereich (Time Domain) die Ratios Sample für Sample berechnet und über ein Zeitfenster gemittelt, siehe Abschnitt 3.4.1. Ein Vorteil ist hier, dass jedes einzelne Sample aus dem betrachteten Zeitintervall in die Bestimmung des Ratios mit eingeht. Daher lassen sich Artefakte relativ gut ausgleichen. Dies wird unter anderem durch die eingesetzte *Median*-Funktion unterstützt. Wenn man davon ausgehen kann, dass das Ratio über die Zeit konstant ist, empfiehlt es sich, das Zeitfenster, über welches gemittelt wird, länger zu wählen, um einen weiteren Stabilitätseffekt zu erzielen. Ein Problem dieses Algorithmus besteht jedoch darin, die erste Ableitung nach der Zeit zu bestimmen. Dies geschieht in der Praxis, indem ein Ableitungsfiler angewandt wird. Das Filterdesign hat jedoch Einfluss auf das zu ermittelnde Ratio. So ist das genutzte Filter ein Kompromiss, um diverse Anforderungen bestmöglich zu erfüllen. Unter anderem sind diese:

- Stabilität – FIR-Filter¹ ist einem IIR-Filter² vorzuziehen.
- Minimale Phasenverschiebung – Nutzung weniger Bins bzw. niedrige Ordnung des Filters.
- Dämpfung von Frequenzen oberhalb 15 Hz, da diese kaum noch Einfluss auf die Pulsform haben. Insbesondere sollen die Netzfrequenzen bei 50 Hz (Europa) bzw. 60 Hz (Nordamerika) stark gedämpft werden.
- Implementierung auf Mikrocontroller – Integer-Implementierung für geringeren Ressourcenbedarf.

¹FIR-Filter: Finite-Impulse-Response-Filter

²IIR-Filter: Infinite-Impulse-Response-Filter

Die Ableitungsmethode weist als Nachteil jedoch eine relativ starke Empfindlichkeit gegen Bewegungsartefakte auf. Traten vermehrt Bewegungsartefakte auf, so wurde beobachtet, dass das resultierende Ratio gegen den numerischen Wert von 1.0 läuft. Dies ist dadurch begründet, dass sich die Artefakte auf verschiedene Wellenlängen ähnlich stark auswirken. Das eigentliche Nutzsignal wird so stark überlagert, dass die Ableitungsmethode weitestgehend nur das Störsignal berücksichtigt. Bei der Messdatenerhebung ist deshalb besonders auf eine Minimierung von Bewegungsartefakten geachtet worden.

5.1.3 Peak-Methode

Die zweite Methode, die Peak-Methode, siehe Abschnitt 3.4.2, ist ebenfalls eine Methode im Zeitbereich. Es wird hier Puls für Puls das gesuchte Ratio bestimmt. Um kurzzeitige Störungen oder Herzratenvariabilität auszugleichen und um einen stabileren Messwert zu erhalten, kann zusätzlich eine Mittelung über mehrere Pulse erfolgen. Die Peak-Methode hat zum großen Vorteil, dass sie sehr schnell ist. So ist es möglich, mit nur einem oder sehr wenigen Pulsen Aussagen über das Ratio und die vorliegende Herzrate zu treffen. Damit ergibt sich jedoch auch unmittelbar ein Nachteil. Wird kein Puls erkannt, kann auch kein Ratio bestimmt werden. Eine adäquate Bestimmung von Ratios ist nur möglich, wenn keine Bewegungsartefakte oder andere Störungen das Photoplethysmogramm dauerhaft überlagern. Es zeigte sich, dass Überlagerungen durch elektromagnetische Einkopplung sich sehr gut mit einer vorgelagerten Tiefpassfilterung minimieren lassen. Liegen dennoch Überlagerungen vor, wird im besten Fall kein Puls erkannt und somit kein Ratio berechnet. Jedoch kann es auch dazu kommen, dass Artefakte als vermeintliche Pulse erkannt werden. Darauf hin kommt es zu einer falschen Bewertung der AC- und DC-Anteile und infolgedessen zu eigentlich unbrauchbaren Ratios. Der Algorithmus zur Verifizierung einzelner Pulse trägt damit entscheidend zur Gesamtqualität des Algorithmus bei.

5.1.4 Spektralmethode

Bei der Spektralmethode wird das Transmissionssignal in den Frequenzbereich (Frequency Domain) transformiert, siehe Abschnitt 3.4.3, um auf die Features zu schießen. Dies hat den Vorteil, dass Störanteile, die sich nicht in unmittelbarer Nähe der Herzrate befinden, kaum Einfluss auf das ermittelte Ratio haben. Somit ist dieser Algorithmus sehr robust gegen periodische Störungen mit Frequenzen oberhalb der Herzrate. Bewegungsartefakte wie sie beispielsweise beim Zittern oder Tippen³ entstehen, haben einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Bestimmung der Ratios. Liegen die Störungen im Frequenzbereich jedoch nahe der zugrunde liegenden Herzrate, ist es sehr schwierig für den Algorithmus, zwischen diesen zu unterscheiden und das Ratio korrekt zu bestimmen. Ein weiteres Problem tritt auf, wenn die Herzratenvariabilität zunimmt. Ändert sich die Herzrate in dem für den Algorithmus herangezogenen Zeitfenster zu stark, „verschmiert“ die Herzrate auch im Frequenzbereich. Es gibt keinen eindeutigen Peak im Spektrum, stattdessen erstreckt sich die Herzrate über einen breiten Frequenzbereich. Es hat sich hier gezeigt, dass bei der verwendeten Abtastrate von 75 Hz ein Zeitfenster von 1 024 Samples bzw. 13.65 s

³Zittern (engl. shiver) und Tippen (engl. tapping) sind zwei im Bereich der Pulsoximetrie sehr häufig vorkommende Artefakttypen.

zu bevorzugen ist. Dies stellt hier einen hinreichend guten Kompromiss dar. So wird einerseits eine hinreichende spektrale Auflösung erreicht. Andererseits ist die Änderung der Herzrate oder des zu ermittelnden Ratios in dem zu betrachtenden Zeitfenster zu vernachlässigen.

5.1.5 Äquivalenz der verwendeten Verfahren und ihre Grenzen

In Abschnitt 4.2 sind die Ergebnisse des Vergleichs der drei Algorithmen dargestellt. Es hat sich herausgestellt, dass die Unterschiede der drei Algorithmen zueinander vernachlässigbar gering sind. Dies zeigte sich sowohl bei Tests mit synthetischen Signalen, als auch bei Tests an realen Daten. Bei den Tests mit den synthetischen Daten ist der Fehler in keinem der Fälle größer als 0.5 % (Tabelle 4.6). Es ist hier jedoch anzumerken, dass die synthetischen Signale auf den Ratio-Bereich zwischen 0.5 und 2.0 eingeschränkt wurden. Auch Abbildung 4.4 zeigt, dass die drei Methoden vergleichbar sind. Es entsteht der optische Eindruck, dass die Ratios der Peak-Methode bei Simulationen oberhalb des numerischen Wertes von 1.0 mit einem sukzessive größer werdendem negativen Bias behaftet sind. Betrachtet man aber den absoluten Bereich, so fällt auf, dass die Abweichungen minimal ausfallen. Bei der Untersuchung mit synthetischen Signalen wurde zwar der Einfluss von Artefakten und hochfrequenten Störanteilen nicht in den Fokus gerückt, jedoch sind diese Einflüsse bei der Datenerhebung so weit wie möglich minimiert worden. Die Ergebnisse, welche mit realen Daten zum Vergleich der Methoden erzielt wurden, zeigen ebenso, dass die Algorithmen äquivalent genutzt werden können. Hier bildeten Daten aus der Pulsoximetrie den Bezug. Die unterschiedlichen Algorithmen führen dabei über den getesteten Sauerstoffbereich stets zu vergleichbaren Ergebnissen. Dies ist insbesondere aus Tabelle 4.8 und Abbildung 4.5 ersichtlich. Auch die Abbildungen 4.6, in der die invasiv ermittelte Sauerstoffsättigung aller Versuchstiere gegen das berechnete Ratio aufgetragen ist, bestätigt diesen Sachverhalt hinreichend. Bei diesen Vergleichen lag zwar der Fokus auf dem Ratio der Wellenlängen 660 nm und 905 nm jedoch liegen die Ratios anderer Wellenlängenkombinationen in ähnlichen Größenordnungen, weshalb hier von einer Übertragbarkeit auch auf andere Wellenlängen geschlossen werden kann. Dies bestätigte sich in Stichprobenvergleichen.

Für die weiteren Versuche, bei denen die Feature-Extraktion genutzt wurde, fand eine Beschränkung auf die Ableitungsmethode statt. Als Entscheidungsgründe für diesen Algorithmus sind hauptsächlich seine Rechengeschwindigkeit und die einfache Implementierbarkeit zu nennen. Die Empfindlichkeit gegen Bewegungsartefakte ist hier in einem akzeptablen Bereich und kann im Rahmen der zur Verfügung stehenden Signale vernachlässigt werden.

Die Güte der hier genutzten Methoden ist jedoch stets von der Signalqualität der Photoplethysmogramme abhängig. Dies ist auch der Grund für den gänzlichen Ausschluss der Photoplethysmogramme mit den Wellenlängen 518 nm und 587 nm. Trotz der Minimierung der Bewegungsartefakte und der händischen Selektion von Datensätzen kann der Fehler einzelner Features bis zu 10 % betragen. Je nach Sensitivität der einzelnen Features gegen die Zielgröße kann somit ein erheblicher Gesamtfehler entstehen. Auf die Fehlerrechnung wird in Abschnitt 5.4 näher eingegangen. Auch die niederfrequenten physiologischen Effekte wie die Thermoregulation mit Frequenzen unterhalb 0.1 Hz

und Blutdruckregulation sowie Vasomotorik mit Frequenzen von ca. 0.1 Hz ließen sich insbesondere im Tierversuch beobachten.

5.1.6 Ausblick

Grundsätzlich sind Photoplethysmogramme, die in Reflexion aufgenommen werden, durchaus interessant und sollten auch in Zukunft näher untersucht werden. Gerade die isosbestischen Punkte von HbO_2 , HHb und MetHb bieten sich hier an. Jedoch führten in diesem Versuchsaufbau die geringe Eindringtiefe der für die Reflexion verwendeten Wellenlängen von 518 nm und 587 nm zu Problemen und unzureichender Signalqualität. Es wäre zu überlegen, die Anordnungsparameter wie z. B. den Abstand Emitter zu Detektor zu variieren, um andere Weglängen des durchstrahlten Gewebes zu analysieren. Parallel könnte auch die Lichtintensität variiert werden. Bei einer Erhöhung der Lichtintensität muss jedoch stets bedacht werden, dass nicht zu viel Energie in das Gewebe eingebracht wird, damit es nicht zu Verbrennungen kommen kann.

Während in dieser Arbeit eine einzelne Feature-Extraktionsmethode verwendet wurde, ist es auch denkbar zu untersuchen, inwieweit sich die Methoden kombinieren lassen, um stabilere und gegen Störungen unempfindlichere Ratios zu erhalten. Allerdings müssen heute noch bei den eingesetzten Prozessoren Kompromisse in den Bereichen Speichergröße, Energieverbrauch, Leistungsfähigkeit und Wirtschaftlichkeit eingegangen werden.

Natürlich ist auch die Extraktion anderer Merkmale und deren Einsatz in einer Regression denkbar. So wäre z. B. die Perfusion und die mittlere Transmission je Wellenlänge zu nennen. In der Literatur werden diese jedoch kaum berücksichtigt und der Fokus liegt im Wesentlichen auf den Ratios.

Ein spannendes Forschungsfeld bietet auch die Untersuchung der niedrigen Frequenzanteile im Photoplethysmogramm und deren Einfluss auf die Feature-Extraktion. So ist durchaus denkbar, auch dedizierte Features zu extrahieren, die erlauben, auf die Respirationsrate oder den Blutdruck zu schließen.

5.2 Blutparameterbestimmung

Ausgehend von der Pulsoximetrie wurden in dieser Arbeit die verschiedenen Blutparameter bestimmt. Während sich das Verfahren der Pulsoximetrie zur Bestimmung des Parameters S_pO_2 seit mehreren Jahrzehnten fest im klinischen Alltag etabliert hat, gibt es zur Bestimmung der übrigen Blutderivate mit nichtinvasiven Methoden nur wenige Produkte auf dem Markt, die sich zudem aufgrund der erreichten Messgenauigkeiten bislang noch nicht im klinischen Alltag durchgesetzt haben.

5.2.1 Gesamtkonzentration des Hämoglobins

Betrachtet man die Zusammenhänge der einzelnen Ratios gegen die invasiv ermittelte Hämoglobinkonzentration, wie in Abbildung 4.8 gezeigt, fällt auf, dass keine klare Korrelation zu erkennen ist.

In der Arbeit von KRAITL [Kra08] wurde ein linearer Zusammenhang zwischen dem Feature $R_{805/1300}$ und der Hämoglobinkonzentration diskutiert, siehe auch Gleichung 3.2.

Das hier aufgestellte Modell, wie in Abschnitt 3.3.4 vorgestellt, spiegelt diesen auch wider, siehe Abb. 3.14a. Betrachtet man jedoch das Feature $R_{805/1300}$ der real erhobenen Daten, siehe Abb. 4.15a, bestätigt sich dieser Zusammenhang leider nicht. Das hier bestimmte Feature $R_{805/1300}$ ist nicht mit der invasiv ermittelten Hämoglobinkonzentration korreliert. Dementsprechend ist auch eine Regression mit dem alleinigen Feature $R_{805/1300}$ nicht nutzbar, siehe Abb. 4.9. Die Hämoglobinkonzentration wurde in dieser Arbeit mit der linearen Regression aus mehreren Features bestimmt.

Da die vorhandenen Daten nur einen eingeschränkten Bereich der Hämoglobinkonzentration abdecken ($11 \text{ g/dl} < \text{cHb} < 19 \text{ g/dl}$), siehe auch Abb. 4.1, wurden die real existierenden Daten bzw. aus diesen berechneten Features um synthetische Features ergänzt. Jedoch führte auch die Regression mit ergänzten synthetischen Daten zu keiner wesentlichen Verbesserung der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Das Modell zur Erzeugung von synthetischen Daten geht von diversen Vereinfachungen aus und bildet die real ermittelten Features dementsprechend nur in Ansätzen ab, vergleiche dazu auch Abb. 4.15. Während bei dem Ratio $R_{805/1300}$ das angesetzte Modell zu den realen Daten passt, ist bei dem Ratio $R_{660/905}$ eine Abweichung zu beobachten. Da jedoch der qualitative Verlauf der Ratios deutlich ersichtlich ist, wurden die synthetischen Daten entsprechend verschoben, damit sie durch die Menge der real ermittelten Ratios verlaufen.

Als weitere Ursachen, die die Regression negativ beeinflussen, seien neben der Verteilung der Datensätze auch die Referenz zu nennen. So haben die Ergebnisse der Tierversuche gezeigt, dass die Referenzwerte der BGA ebenfalls mit einem Fehler behaftet sind. Dies zeigt auch die Diskussion in Abschnitt 5.3.1. Daher nimmt auch die Referenz eine entscheidende Rolle bei der Betrachtung der Güte der Regression ein.

Die in dieser Arbeit erreichte Genauigkeit für die nichtinvasive Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist für den klinischen Alltag im Rahmen einer Spotcheck-Messung nicht ausreichend. Es ist lediglich denkbar, dass das Verfahren für eine kontinuierliche Messung genutzt wird, um einen relativen Trend der Hämoglobinkonzentration zu beurteilen, beispielsweise zur Erkennung einer drohenden Anämie. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [Kra08; Abo11; Mar15], aber auch mit Vergleichen zu anderen erhältlichen Geräten [Par+12].

Eventuell öffnet sich nach weiterer Forschung im Bereich der Blutspende ein konkretes Anwendungsfeld zur Voruntersuchung der Blutspender. In der Blutspende gilt es im Allgemeinen lediglich festzustellen, ob sich die Hämoglobinkonzentration eines potenziellen Blutspenders im physiologischen Bereich befindet, um diesen zu einer Spende zuzulassen. Da das Messsystem auch als Handheld-Gerät ausführbar ist, kann es dementsprechend portabel eingesetzt werden.

Bei weiterer Forschung ist zu empfehlen, Datensätze zu erheben, die einen breiteren Bereich der Hämoglobinkonzentration abdecken. So sollte man insbesondere Daten erheben, die Konzentration von $\text{cHb} < 10 \text{ g/dl}$ umfassen. Wünschenswert wären hier Hämoglobinkonzentrationen bis ca. 5 g/dl . Diese Daten könnten z. B. im Klinikum auf einer Intensivstation erhoben werden.

Neben der Datengrundlage könnte auch die Wahl der verwendeten Wellenlängen überdacht werden. So kämen auch Wellenlängen zwischen 1100 nm und 1300 nm infrage, da sich in diesem Bereich die Derivate HbO_2 und HHb schon annähernd isosbestisch verhalten, aber es noch einen Unterschied zu der Absorption von Wasser bei 1300 nm

gibt. Des Weiteren wären auch andere Applikationsorte denkbar. Beispielsweise ist die Transmission am Ohr deutlich höher. Dies könnte für ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis gerade bei Wellenlängen oberhalb von 1 000 nm sorgen. Aber auch die Feature-Extraktion und Modellbildung können weiter erforscht werden. Hier ist durchaus vorstellbar, direkt mit den Perfusionen einzelner Photoplethysmogramme spezifischer Wellenlängen zu arbeiten, anstatt mit Ratios. Aber auch andere Regressionsmethoden und auch nicht lineare Modelle bieten Raum für nähere Untersuchungen.

5.2.2 Sauerstoffsättigung

Vergleicht man die ermittelten R-Kurven der Pulsoximetrie aus Abbildung 2.7 miteinander, so fällt auf, dass ihre Verläufe quantitativ teilweise signifikant differieren. Qualitativ sind die Verläufe jedoch sehr ähnlich. Es ist zu berücksichtigen, dass die experimentell in der Entsättigungsstudie ermittelte R-Kurve, nur auf Daten bis minimal 60 % sO_2 beruht. Die entsprechenden Ratios für $sO_2 < 60\%$ sind extrapoliert. Die übrigen Abweichungen lassen sich unter anderem durch die Simplifizierung des optischen Schichtmodells erklären. So lassen sich optische Reflexions- und Streueinflüsse nur schwierig modellieren. Für die theoretische R-Kurve wurden Daten für die Extinktionskoeffizienten aus der Literatur verwendet. Verschiedene Quellen weisen zwar qualitativ gleiche Verläufe auf, zeigen jedoch quantitative Diskrepanzen [KL07; Zha+17], welche sich auch auf die berechnete R-Kurve auswirken. Vereinfachende Annahmen für Gewebe- (Schichtdicken, Gewebeextinktionskoeffizienten) und Blutparameter insbesondere für den venösen Anteil wirken sich hier aus. Modelle anderer Forschungsgruppen zeigen ebenfalls Abweichungen zu experimentell erstellten R-Kurven, sodass teilweise das Gesetz nach Lambert-Beer (Gleichung 2.2) modifiziert wurde [SFB03]. Nicht ohne Grund sieht die Norm zur Pulsoximetrie [ISO17] eine invasive Entsättigungsstudie vor.

Betrachtet man die Ergebnisse zur nichtinvasiven Bestimmung der Sauerstoffsättigung ohne Einflüsse von MetHb bzw. COHb (Tabelle 4.9), fällt auf, dass die Verwendung von zusätzlichen Wellenlängen und entsprechenden Ratios zu einem deutlich geringeren Fehler des Parameters S_pO_2 führt, als es mit der Standardkombination der Wellenlängen 660 nm und 905 nm möglich ist.

Auch die Ergebnisse, in denen parallel zur Sauerstoffentsättigung MetHb variiert wurde (Tabelle 4.10) bzw. bei der parallelen Variation von COHb (Tabelle 4.11), sind die Ergebnisse für den klinischen Alltag sehr gut geeignet. Sogar wenn neben Sauerstoff zusätzlich beide Parameter – MetHb und COHb – parallel variiert werden (Tabelle 4.12), kann die Genauigkeit der bestimmten Sauerstoffsättigung auf dem hohen Niveau gehalten werden und erfüllt klinische Anforderungen. Es zeigte sich, dass als Ergänzung zu den in der Pulsoximetrie üblichen Wellenlängen 660 nm und 905 nm zusätzlich die Wellenlängen 635 nm zur Kompensation von MetHb bzw. 970 nm zur Kompensation von COHb sinnvoll sind.

Das hier genutzte Messsystem hat gegenüber einem Standard-Pulsoximeter den Vorteil unempfindlich gegen Quereinflüsse resultierend aus den Blutderivaten MetHb und COHb zu sein. Während ein Standard-Pulsoximeter bei Existenz der dysfunktionalen Blutderivate falsch hohe Werte für die Sauerstoffsättigung anzeigt, ist das Messsystem mit mehr als zwei genutzten Wellenlängen robust gegen diese Einflüsse.

Die Bestimmung des S_pO_2 ist darüber hinaus relativ unempfindlich gegen Störeinflüsse. Die hier beschriebenen Verfahren zur Feature-Extraktion wurden in ein Pulsoximeter-Entwicklungsmuster integriert. Tests an Probanden wie auch an einem Pulsoximetrie-Simulator Index 2 der Fa. Fluke Biomedical, zeigten, dass die bestimmten S_pO_2 -Parameter resilient gegen Einflüsse aus Motion und Low-Perfusion sind [Gew16].

Da es auf diese Weise möglich, ist Sauerstoffkonzentrationen mit einer hohen Genauigkeit, auch bei Quereinflüssen durch dysfunktionale Blutderivate MetHb und COHb, zu bestimmen, ist das Messsystem für den klinischen Alltag geeignet. Weil das Messsystem darüber hinaus auch als Handheld-Gerät ausgeführt werden kann, bietet sich zusätzlich ein Einsatz im Rettungsdienst an. Hier würden Hypoxien früh erkannt und falsch hohe Messwerte durch die Existenz von Rauchgasvergiftungen vermieden.

Für künftige Forschung bietet es sich an, die Ergebnisse aus den Tierversuchen auf Humanversuche zu übertragen und zu bestätigen. So ist es denkbar, dass während einer Sauerstoffentsättigungsstudie zusätzlich die Parameter MetHb und COHb variiert werden. Bei Humanversuchen ist es zwar schwierig, MetHb- und COHb-Konzentration oberhalb von 15 % zu erhalten, dennoch wären Daten aus einer solchen Studie wünschenswert. Parallel böte es sich auch an, während der Konzentrationsänderungen die Robustheit gegen Bewegungsartefakte zu testen. Ein anderes durchaus spannendes Forschungsfeld wäre es, das optische Schichtmodell zu erweitern und Einflüsse aus optischer Reflexion und Streuung ebenfalls zu berücksichtigen.

5.2.3 Methämoglobin

Die Ergebnisse zur nichtinvasiven Bestimmung des Parameters MetHb der Humanstudie sind in Tabelle 4.13 zusammengefasst. Die Methämoglobinkonzentration wurde mit zwei Methoden bestimmt, der linearen Regression und der Differenzmethode. Beide Verfahren liefern gute Ergebnisse, wie die Kennzahlen R^2 und RMSE belegen. Aus den Abbildungen 4.19 und 4.21 geht hervor, dass die Differenzmethode etwas robuster gegen Sauerstoffentsättigungen zu sein scheint. Dies sieht man insbesondere bei Betrachtung der Bereiche um 0 % und 10 % Referenz-MetHb, wo die Outliers in Abb. 4.21 größere Abweichungen im Vergleich zu Abb. 4.19 zeigen. Die höhere Komplexität des Modells der Differenzmethode könnte diesen Umstand erklären. So wird bei der Differenzmethode sowohl für die Regression auf Sauerstoff, als auch bei der späteren Regression auf MetHb ein Polynom 2. Grades verwendet. Insgesamt ergibt sich somit eine Systemgleichung 4. Grades.

Betrachtet man die Ergebnisse der Tierversuche zur MetHb-Bestimmung, fällt auf, dass die Ergebnisse (Tabellen 4.14-4.17) besser werden, wenn neben MetHb auch mindestens ein zweiter Parameter variiert wird. Dieser Umstand ist auch durch den Umfang der zur Verfügung stehenden Datenpunkte begründet. So werden bei paralleler Betrachtung aller drei Parameter 300 Datenpunkte berücksichtigt, während bei Ausschluss von O_2 - und CO-Variation nur 93 Datenpunkte zur Verfügung stehen.

Bei Vergleich der Ergebnisse der Humanversuche mit denen der Tierversuche, zeigt sich, dass die Humanversuche bessere Ergebnisse bei den Gütekriterien liefern. Zudem entstanden bei Anwendung der Differenzmethode auf die Tierversuche unbrauchbare Ergebnisse. Abermals kann dies durch die höhere Komplexität erklärt werden, was

auch die Empfindlichkeit gegen Störeinflüsse und Fehler erhöht. Umgekehrt ist es leider nicht möglich, die Ergebnisse der Tierversuchsstudie auf die Daten der Humanstudie zu übertragen, da bei letzterer die Wellenlängen 760 nm und 970 nm nicht im Sensor verbaut waren.

Obwohl die beim Tierversuch in Reflexion verwendeten Wellenlängen 518 nm und 587 nm beim Betrachten der Extinktionsspektren sinnvoll erscheinen, ist die Signalqualität nicht ausreichend, um diese zu nutzen, siehe dazu auch Abschnitt 5.1.

Die Ergebnisse aus den Humanversuchen bestätigen, dass das Messsystem im klinischen Umfeld einsetzbar ist, wenngleich die absolute Genauigkeit generell noch verbesserungsfähig ist. Insbesondere aber bei physiologischen Sauerstoffkonzentrationen ($sO_2 \geq 95\%$) liefert das Verfahren gute Ergebnisse. Kritisch ist die parallele Existenz von relevanten COHb-Konzentrationen. In diesem Fall kann es zu falschen Messergebnissen des Parameters MetHb kommen. Das Messsystem ist auf jeden Fall in der Lage, pathophysiologische MetHb-Konzentration schnell zu erkennen.

Es empfiehlt sich in Zukunft eine entsprechende Humanstudie durchzuführen, um die Ergebnisse der Tierversuche zu bestätigen und die Regressionsmodelle robuster zu gestalten. Dabei sollte gleichzeitig der Sensor derart angepasst sein, dass auch alle verwendeten Wellenlängen aus dem Tierversuch enthalten sind und ausgewertet werden können.

5.2.4 Carboxyhämoglobin

Die Tabellen 4.18-4.21 präsentieren die Ergebnisse der Bestimmung des Parameters COHb aus den Tierversuchen. Hier kam lediglich die lineare Regression zum Einsatz. Die Differenzmethode oder eine Variation des Verfahrens konnte hier nicht genutzt werden.

Bei der reinen Betrachtung des Carboxyhämoglobins, ohne Variation der Sauerstoff- oder der Methämoglobinkonzentration, weisen die Kennzahlen R^2 und RMSE eine mittlere Korrelation auf. Dass bei zusätzlicher Variation der Sauerstoffkonzentration die Kennzahlen geringfügig besser sind, liegt u. a. an der größeren Datengrundlage. Wird jedoch parallel zum COHb auch das MetHb variiert, gibt es faktisch keine Korrelation zum invasiv erhaltenen Referenzwert.

Die aus den zur Verfügung stehenden Wellenlängen berechneten Features weisen einerseits eine nur geringe Sensitivität gegen COHb auf. Andererseits gibt es starke Überlagerungen durch Einflüsse der Sauerstoff- und Methämoglobinkonzentration.

Durch Nutzung der reinen Abklingkurve der COHb-Konzentration bei den letzten vier Versuchstieren, wurde die Datengrundlage durch Interpolation zwischen den einzelnen Referenzmessungen erhöht. Die Ergebnisse der Betrachtung der Abklingkurve führten jedoch auch zu keiner Verbesserung. Es bestätigt sich hier abermals die mangelnde Sensitivität der hier verwendeten Features gegen die COHb-Konzentration.

Die Bestimmung der Carboxyhämoglobinkonzentration wird grundsätzlich auch durch die Tatsache erschwert, dass es in dem Spektralbereich der hier verwendeten Wellenlängen keinen isosbestischen Punkt mit den anderen Blutderivaten gibt (vergleiche Abb. 2.3).

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die nichtinvasive Bestimmung des COHb noch nicht für den klinischen Alltag nutzbar ist. Lediglich eine Trendaussage während kontinuierlicher Überwachung ist denkbar.

Die Extinktionsspektren zeigen bei ca. 587 nm und 805 nm jeweils einen isosbestischen Punkt für HbO_2 und HHb. Könnte man für diese Wellenlängen in der Zukunft Photoplethysmogramme jeweils entweder in Transmission und/oder Reflexion aufnehmen, wäre man unabhängig von der Sauerstoffkonzentration und könnte bessere Werte für COHb erwarten. Voraussetzung wäre eine hinreichende Signalqualität, damit die Feature-Extraktion verwertbare Ratios generieren kann. Mit dem in dieser Arbeit zu Verfügung stehenden Sensorsystem war die Signalaufnahme mit beiden Wellenlängen in Transmission bzw. mit beiden in Reflexion nicht möglich. Ein verbessertes Sensordesign sollte auch die unterschiedlichen Eindringtiefen in das zu durchstrahlende Gewebe bei beiden Wellenlängen berücksichtigen. Für Messungen im Transmissions-Setup wäre auch ein anderer Applikationsort mit höheren Transmissionswerten, wie z. B. das Ohr, in Betracht zu ziehen.

5.2.5 Verbesserungen bei der Datenerhebung

Die in den Grundlagen (Abschnitt 2.4) diskutierten generellen Einflüsse wurden, so weit es möglich war, ausgeschlossen bzw. es wurde für konstante Verhältnisse gesorgt. So half beispielsweise die Armauflage, bei der Datenerhebung am Menschen, Bewegungsartefakte auf ein Minimum zu reduzieren.

Aus statistischer Sicht wäre für die Regressionsrechnung eine Gleichverteilung der Zielparameter ideal, so z. B. sO_2 über MetHb oder sO_2 über COHb, etc. Betrachtet man aber die Verteilung der Referenzen der Tierversuche wie in Abbildung 4.3, so fällt auf, dass während der MetHb-Aufsättigung kaum eine Sauerstoffentsättigung stattgefunden hat. Während der COHb-Aufsättigung wurde zwar eine Sauerstoffentsättigung durchgeführt, jedoch entstand auch hier nur eine geringe Datengrundlage. Während der Versuchsdurchführung war es jedoch nicht möglich, weitere Stützstellen mit einer parallelen Sauerstoffentsättigung anzusteuern, da dies aus medizinischer Sicht nicht stabil und ethisch vertretbar durchführbar war. Außerdem kann eine zeitlich engmaschigere Referenzwertbestimmung nicht durchgeführt werden, da dies zu negativen Effekten bei den Blutvolumina führt.

Für zukünftige Versuchsplanungen sollte darauf geachtet werden, dass eine gleichmäßige Verteilung der Stützstellen während eines Versuches stattfindet. Dies sollte von Beginn der Planungsphase an berücksichtigt werden, soweit dieses natürlich im Rahmen von Tier- bzw. Humanversuchen möglich und vertretbar ist. Wenn nötig, müssen dann Abstriche bei der absoluten Variation je Parameter hingenommen werden, beispielsweise MetHb nur auf 10 % aufsättigen und Sauerstoff nur auf 85 % entsättigen.

5.3 Einflussparameter

Zuvor wurden die Ergebnisse der nichtinvasiven Blutderivatbestimmung diskutiert. Die folgenden Abschnitte beschreiben Einflussfaktoren mit Auswirkung auf die Güte der Messungen. Teilweise schon zuvor angedeutete Einflüsse sollen hier nochmals aufgegriffen und mit weiteren zusammenfassend diskutiert werden. Prinzipiell wurde versucht, konstante homogene Bedingungen bei der Datenerhebung zu realisieren. Aus verständlichen

Gründen war dies nur in Grenzen möglich, beispielsweise wurden die Messungen an verschiedenen Tagen erhoben. Über die Probanden hinweg gibt es eine Streuung hinsichtlich Physiologie, Physiognomie, Anatomie, Genetik u. a. Diese Parameter haben natürlich einen nicht zu vernachlässigen Einfluss auf die Messwerte, wenngleich das Messsystem trotz dieser Streuungen weitgehend vergleichbare Ergebnisse liefern muss.

5.3.1 Referenzwertbestimmung mittels Blutgasanalyse

Die in dieser Arbeit verwendeten Blutgasanalysegeräte wurden vor den Versuchen kalibriert und nach Vorgaben der jeweiligen Gebrauchsanweisung verwendet. Bei den Tierversuchen kamen drei BGA-Geräte parallel zum Einsatz, um zügig nacheinander jeweils die gleiche Blutprobe zu analysieren. Bezogen auf den Parameter cHb ist hier auffällig, dass das hier verwendete BGA-Gerät Siemens Rapid Point 500 einen Bias von -1.1 g/dl gegen die Geräte der Firma Radiometer ABL625 und ABL800 aufwies, vergleiche Abb. A.19-A.21. Dies entspricht einer relativen Abweichung von 7.3 % bezogen auf einen durchschnittlichen physiologischen Wert von 15 g/dl. Auf diesem Hintergrund sind die berechneten prozentualen Fehlerwerte bei der obigen Bestimmung der Blutderivatkonzentrationen, insbesondere der von cHb, in einem anderen Licht zu sehen. Auch die Literatur [Geh+02; Elm+18; RPH02; Dol+16; Wit+18] thematisiert die teilweise eingeschränkte Messgenauigkeit der Blutgasanalyse. Des Weiteren zeigt die Literatur, dass die Hämoglobinkonzentration im Körper nicht immer homogen ist. So kann es Unterschiede zwischen arteriell und venös ermittelter Hämoglobinkonzentration geben [Qui+13]. Auch kann die Hämoglobinkonzentration bei Proben aus dem Fingerendglied von denen aus dem Ohrläppchen abweichen [Rad+05]. Es gibt auch etliche Hinweise, dass die Hämoglobinkonzentration aus Blutproben der Kapillaren von venösen Blutproben abweicht [Men+09; Sch+07; Ard+14].

Bei den Datensätzen, die für die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration genutzt wurden, stand nur ein BGA-Referenzwert zur Verfügung. Somit konnte hier nicht gegen weitere Referenzwerte getestet werden. Überträgt man nun den Offset aus den Tierversuchen auf diese Datensätze und betrachtet die Verteilung der cHb-Werte der untersuchten Probanden (s. Abb. 4.1), so ist die Güte der Referenz für eine genaue Kalibrierung vermutlich infrage zu stellen. Da die Tierversuche jedoch zeitlich deutlich später durchgeführt wurden, konnte diese Schwäche des Datensatzes nicht mehr korrigiert, bzw. neue Messungen angestrebt werden.

Auch bei anderen Parametern (sO₂, MetHb und COHb) weisen die drei BGA-Geräte durchaus nennenswerte Abweichungen gegeneinander auf, vergleiche Abbildungen A.19-A.30 im Anhang. Diese hatten natürlich im weiteren Prozess Einfluss auf die Güte der durchgeführten Regression.

5.3.2 Limitierungen des Sensorsystems

Auch wenn die analoge Schaltungstechnik mit den Bausteinen DAC, LED-Treiber, LED, Photodiode, Transimpedanzverstärker und ADC eine wesentliche Komponente des Sensorsystems darstellt, soll auf sie hier nicht weiter eingegangen werden. Zum einen lag der Fokus der Arbeit nicht auf dem Design der Hardware, zum anderen werden die Bauteile in

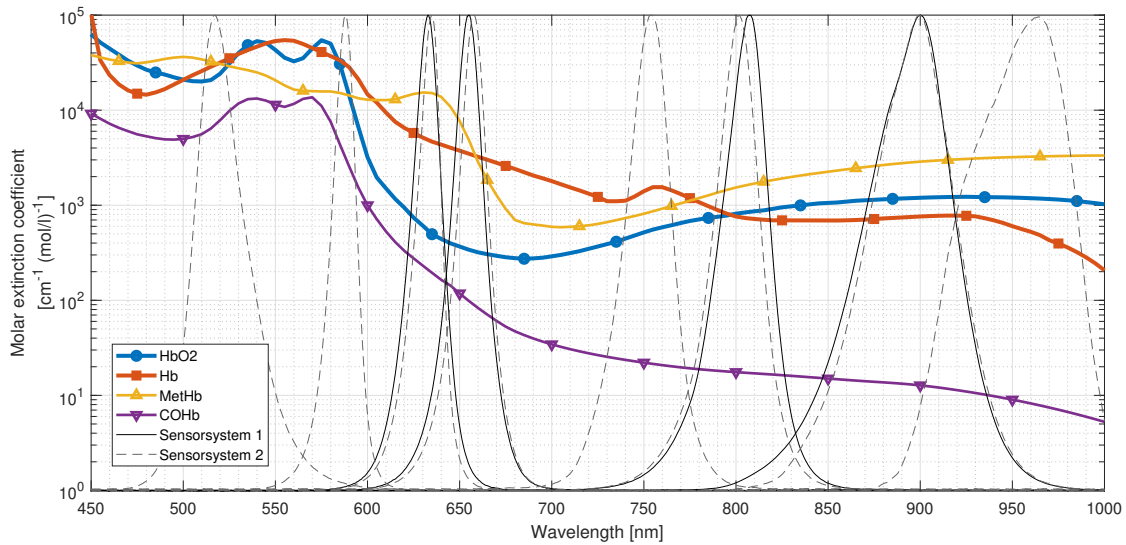


Abbildung 5.1 – Extinktionskoeffizienten (mit Daten nach [Pra99; Kol99; SNR72; Ran+04]) überlagert mit den normalisierten und skalierten LED-Spektren der Sensorsysteme 1 und 2.

ihren quasi-linearen Bereichen betrieben. Etwaige Störeffekte werden durch Selektion der Bauteile, Kalibrierung, Normalisierung der Photoplethysmogramme auf den LED-Strom und schließlich durch die Bildung des Ratios weitestgehend entkräftet. Entscheidende Komponenten sind hier die eingesetzten LEDs.

Betrachtet man die Bandbreite der einzelnen LEDs (Tabelle 3.1) so variiert die Halbwertsbreite der hier eingesetzten LEDs zwischen 15 nm und 75 nm. Vergleiche mit den Extinktionsspektren der Blutderivate machen den Einfluss der LED-Bandbreite deutlich, siehe Abbildung 5.1. Es sei hier auch erwähnt, dass je nach Quelle [Pra99; Kol99; SNR72; Ran+04] und Versuchsaufbau zur Ermittlung der Extinktionskoeffizienten sich diese durchaus voneinander unterscheiden und insbesondere sich die isosbestischen Punkte um bis zu 10 nm verschieben können. Vergleiche dazu auch Abbildung 5.2.

Analysiert man die traditionelle Pulsoximetrie mit ihren Wellenlängen bei 660 nm und 905 nm so fällt auf, dass bei 905 nm die Gradienten⁴ der Extinktionskoeffizienten von HbO₂ und HHb relativ gering sind. Somit hat hier eine höhere Halbwertsbreite der LED wenig Einfluss. Im Gegensatz dazu sind die Gradienten bei 660 nm signifikant größer. Somit hat eine Abweichung der Wellenlänge hier eine deutlich größere Auswirkung als bei 905 nm. Erfreulicherweise verhalten sich die Halbwertsbreiten in einem typischen Sensorsystem entsprechend. So ist das Spektrum der LED bei 660 nm deutlich schmalbandiger als das bei 905 nm. Wesentlich größere Auswirkung hat eine Streuung der spektralen Leistungsmaxima der LEDs, insbesondere auch bei den isosbestischen Punkten, wenn dort höhere Gradienten der Extinktionskoeffizienten vorliegen. Beispielsweise besteht bei der Wellenlänge 805 nm keine Sauerstoffabhängigkeit, die jedoch schnell zunimmt, wenn man sich vom isosbestischen Punkt entfernt.

⁴Hier beschreibt der Gradient die Änderung des Extinktionskoeffizienten in Abhängigkeit der Wellenlängenänderung.

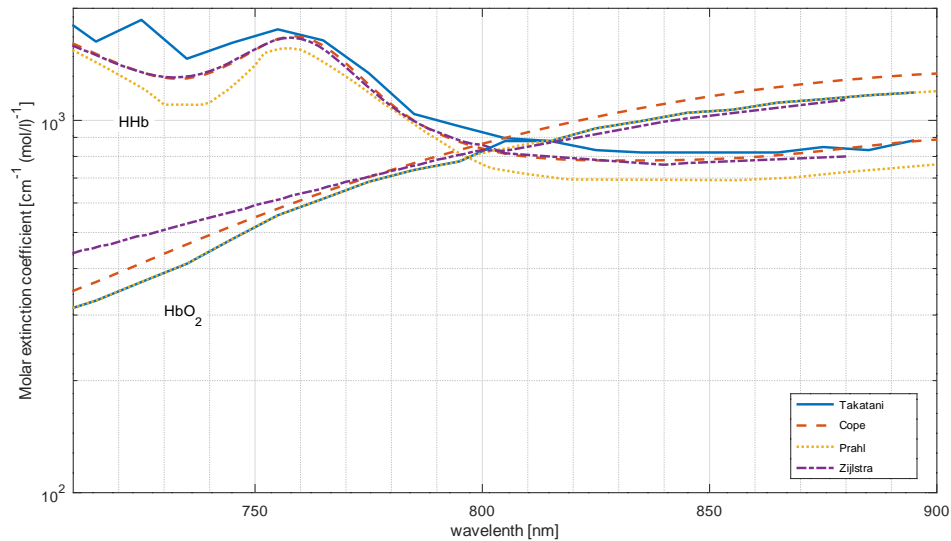


Abbildung 5.2 – Extinktionskoeffizienten verschiedener Autoren um den isosbestischen Punkt bei 800 nm. Daten nach [Cop91; Pra99; TG79; ZBA00].

Bei Betrachtung der Extinktionskoeffizienten des MetHb bei 660 nm wird deutlich, dass hier der Gradient des Extinktionskoeffizienten relativ groß ist und dementsprechend eine geringe Wellenlängenverschiebung große Auswirkungen auf die Bestimmung der MetHb-Konzentration haben kann. Allgemein lässt sich sagen, dass gerade bei großen Gradienten der Extinktionskoeffizienten eine geringe Abweichung von der Soll-Wellenlänge zu großen Änderungen führen kann.

Im Hinblick auf eine potenzielle Nutzung in einem Seriengerät muss darüber hinaus auch die Streuung der LEDs berücksichtigt werden. Konkret sollten die Maxima bzw. Centroidwerte eine möglichst geringe Streuung aufweisen. Da es sich hier um einen Prototyp handelt, wurden keine Einflüsse untersucht. Stichprobenuntersuchungen des Industriepartners zeigten jedoch, dass eine Streuung unter den LEDs innerhalb einer Charge glücklicherweise wohl nur in sehr geringem Maße vorhanden ist.

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Sensorsystem lieferten die Photoplethysmogramme aus der Reflexionsmessung keine brauchbaren Daten. Wie schon oben beschrieben, könnten bei zukünftigen Sensoraufbauten Abstandsparameter der LEDs und Photodioden näher analysiert werden.

Als spannendes Forschungsfeld bieten sich des Weiteren photospektroskopische Untersuchungen des durchbluteten Gewebes mit einer Weißlichtquelle an. Bei genügend hoher Auflösung des Spektrometers hinsichtlich Wellenlänge, Amplitude und zeitlicher Abtastrate könnten so annähernd beliebige Wellenlängen und dementsprechende Ratios untersucht und ausgewertet werden.

5.3.3 Limitierungen durch die Sensorapplikation

Das Schwein wurde als Versuchstier gewählt, da dessen kardiovaskuläres System vergleichbar mit dem des Menschen ist [Bas+14] und auch andere Studien erfolgreiche Versuche mit Pulsoximetern durchführten [Has+17]. Die entsprechenden Versuche sind aus ethischen Gründen am Menschen nicht vertretbar, da es zu einer unverhältnismäßigen Gefährdung käme.

Als Applikationsort bei den Tierversuchen wurden der Schwanz des Schweines und das Ohr gewählt. Hierbei hat sich herausgestellt, dass das Schweineohr im Gegensatz zum menschlichen Ohr im Rahmen der hier durchgeführten Versuche ungeeignet ist. Die gemessenen Daten weisen sowohl mehr Artefakte, als auch eine geringere Aussagekraft der Features hinsichtlich sO_2 , MetHb und COHb im Vergleich zum Schwanz als Applikationsort auf. Dieser Qualitätsunterschied kann u. a. durch eine Verknorpelung des Ohres erklärt werden. So erscheint das menschliche Ohr deutlich homogener und besser durchblutet als das Schweineohr. Des Weiteren wird für die klinische Messung der knorpelfreie Teil des Ohrläppchens genutzt, was so bei den gewählten Schweinen im Tierversuch nicht möglich war.

Aber auch die örtliche Nähe anderer Messinstrumente zu dem hier benutzten Ohrsensor kann die Messung beeinflussen. So war es aufgrund der Lage des Tieres auf dem Operationstisch nicht möglich, einen Referenz- S_pO_2 -Sensor am jeweils anderen Ohr zu applizieren. Daher musste die Platzierung der beiden Sensoren am selben Ohr erfolgen. Es wurde dabei zwar auf eine möglichst große räumliche Trennung zwischen den Sensoren geachtet, eine gegenseitige Beeinflussung der Sensoren ist dennoch nicht auszuschließen.

Der Schwanz als Applikationsort wurde gewählt, da dieser dem menschlichen Finger, der den klinischen Standard zur S_pO_2 -Messung darstellt, bezüglich Physiognomie und Physiologie am ähnlichsten ist. JANTZEN und HENNES [JH91] bestätigen ebenfalls den Schweineschwanz als Applikationsort. Trotz des hohen Knorpelanteils ist die Transmission durch den Schwanz hinreichend. Das Signal ist weder übermäßig verrauscht, noch von sonstigen Artefakten beeinflusst. Betrachtet man isoliert eine Pulswelle des Plethysmogramms, so ist diese ebenfalls mit der eines Standard- S_pO_2 -Monitors appliziert am Menschen vergleichbar. Dies lässt sich möglicherweise damit erklären, dass je nach Lebensalter auch der menschliche Finger mehr knorpelig bzw. knöchern durchbaut ist.

Veränderungen einzelner Hämoglobinderivate (S_pO_2 , MetHb, COHb, cHb) waren ubiquitär in gut durchbluteten Geweben messbar. Da die Perfusion des porcinen Schwanzes vergleichbar mit der des menschlichen Fingers ist, ist der Schwanz als Applikationsort geeignet, um entsprechende Änderungen zu detektieren. Es stellte sich bei den Versuchen teilweise als schwierig heraus, insbesondere den Y-Sensor exakt zu positionieren, sodass Emitter und Detektor sich genau gegenüber standen. Häufig war auch der Anpressdruck der Optiken nicht optimal. Dies führte zu einem ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis. Daher sollte für zukünftige Messungen weiter am Sensordesign gearbeitet werden, damit eine Applikation mit gleichmäßigem Druck stattfinden kann und eine optimale Positionierung von Emitter und Detektor erleichtert wird.

5.4 Genauigkeit, Auflösung und Fehlerrechnung

Untersuchungen zur Wellenlängenverschiebung der verwendeten LEDs zeigen, dass eine Abweichung von den Nennwellenlängen teils erhebliche Auswirkungen haben kann. Dies soll hier stark vereinfacht für die Hämoglobinkonzentration gezeigt werden. In Kapitel 3 wurde der theoretische Zusammenhang zwischen dem Ratio $R_{805/1300}$ und der Hämoglobinkonzentration vorgestellt, siehe auch folgende Gleichung.

$$c_{\text{Hb}} [\text{g/L}] = \frac{1}{\ln(10)} \frac{R_{805/1300} \cdot \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_{1300}) \cdot M_{\text{Hb}}}{\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_{805})} \quad (5.1)$$

Dabei sind:

| | |
|--|---|
| c_{Hb} | Gesamthämoglobinkonzentration [g/l] |
| $R_{805/1300}$ | Feature bzw. Ratio der Wellenlängen 805 nm und 1 300 nm |
| $\mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_{1300})$ | Absorptionskoeffizient von Wasser bei der Wellenlänge 1 300 nm |
| M_{Hb} | Molare Masse des Hämoglobins: $M_{\text{Hb}} = 64\,500 \text{ g/mol}$ |
| $\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_{805})$ | Extinktionskoeffizient von oxygeniertem Hämoglobin bei der Wellenlänge 805 nm |

Die Hämoglobinkonzentration ist somit als Funktion in Abhängigkeit des Ratios $R_{805/1300}$, des Absorptionskoeffizienten $\mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_{1300})$ und des Extinktionskoeffizienten $\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_{805})$ gegeben, siehe Gleichung (5.2). Dabei wurde der Absorptionskoeffizient von Wasser im Bereich zwischen 1 290 nm und 1 310 nm als linear betrachtet und kann dementsprechend als Gleichung der Wellenlänge λ_{1300} dargestellt werden. Gleiches gilt für den Extinktionskoeffizienten von HbO_2 , der im Bereich 790 nm bis 815 nm linearisiert wurde und als Funktion der Wellenlänge λ_{805} dargestellt werden kann.

$$c_{\text{Hb}} = f(R_{805/1300}, \lambda_{805}, \lambda_{1300}) \quad (5.2)$$

Dabei sind:

| | |
|------------------|--|
| c_{Hb} | Gesamthämoglobinkonzentration [g/l] |
| $R_{805/1300}$ | Ration der Wellenlängen 805 nm und 1 300 nm |
| λ_{805} | Tatsächliche Wellenlänge [nm] der zugehörigen Nennwellenlänge 805 nm |
| λ_{1300} | Tatsächliche Wellenlänge [nm] der zugehörigen Nennwellenlänge 1 300 nm |

Werden die partiellen Ableitungen dieser Größen betrachtet, ergibt sich der Fehler der Hämoglobinkonzentration zu:

$$\Delta c_{\text{Hb}} [\text{g/l}] = \left| \frac{\partial f}{\partial R_{805/1300}} \right| \Delta R_{805/1300} + \left| \frac{\partial f}{\partial \lambda_{1300}} \right| \Delta \lambda_{1300} + \left| \frac{\partial f}{\partial \lambda_{805}} \right| \Delta \lambda_{805} + \left| \frac{\partial f}{\partial M_{\text{Hb}}} \right| \Delta M_{\text{Hb}} \quad (5.3)$$

Dabei sind:

| | |
|-------------------------|--|
| Δc_{Hb} | Fehler der Hämoglobinkonzentration [g/dl] |
| $\Delta R_{805/1300}$ | Fehler des Ratios $R_{805/1300}$ |
| $\Delta \lambda_{805}$ | Fehler der Wellenlänge [nm] zur Nennwellenlänge 805 nm |
| $\Delta \lambda_{1300}$ | Fehler der Wellenlänge [nm] zur Nennwellenlänge 1 300 nm |
| ΔM_{Hb} | Fehler der Molaren Masse des Hämoglobins [g/mol] |

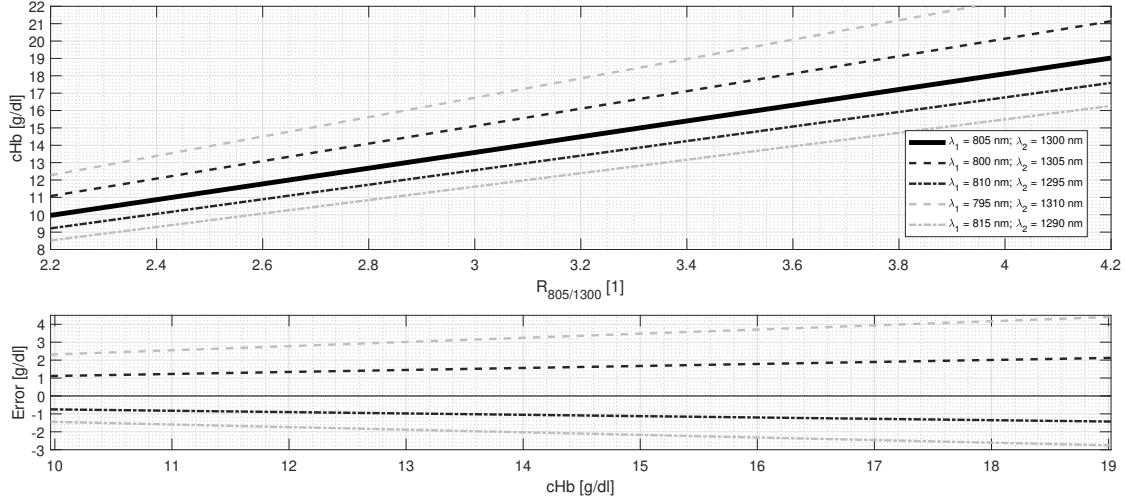


Abbildung 5.3 – cHb-Fehler in Abhängigkeit der Wellenlänge. Auswirkung einer Wellenlängenverschiebung auf das Ratio $R_{805/1300}$ und der daraus resultierende cHb-Fehler.

Nimmt man nun an, dass die Wellenlängen der LEDs mit den Nennwellenlängen 805 nm bzw. 1300 nm sich um bis zu 5 nm verschieben, sich ein Ratio $R_{805/1300}$ von 3.3 mit einem Fehler von 10 % also 0.33 einstellt und der Fehler der Molaren Masse des Hämoglobins bis zu 50 g/mol beträgt, ergibt sich als Fehler für die Hämoglobinkonzentration zu: $c_{\text{Hb}} = 15.3 \text{ g/dl} \pm 2.9 \text{ g/dl}$

Wird gar von einer Wellenlängenverschiebung von bis zu 10 nm ausgegangen, erhöht sich der Fehler auf: $c_{\text{Hb}} = 15.3 \text{ g/dl} \pm 4.3 \text{ g/dl}$

Ausgehend von diesem theoretischen Ansatz, zeigt Abbildung 5.3 wie sich eine Wellenlängenverschiebung der LEDs mit den Nennwellenlängen 805 nm und 1300 nm auf das Ratio $R_{805/1300}$ und anhand der obigen Gleichung auf die Hämoglobinkonzentration auswirken.

Es ist ersichtlich, dass schon eine jeweilige Abweichung von der Nennwellenlänge um 5 nm einen cHb-Fehler zwischen 1 g/dl und 2 g/dl nach sich zieht. Mit größeren Hämoglobinkonzentrationen wirkt sich der Fehler stärker aus. Beträgt die Abweichung bis zu 10 nm, so kann der Fehler auf über 4 g/dl ansteigen.

In dieser Arbeit wurde zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration eine Regression über alle Ratios die Vorlagen durchgeführt. Es ergibt sich somit die Hämoglobinkonzentration als Funktion der Ratios und mittels der partiellen Ableitungen ergibt sich der Fehler der Hämoglobinkonzentration.

$$c_{\text{Hb}} [\text{g/l}] = f(R_i) = b_0 + \sum_{i=1}^{20} b_i R_i \quad (5.4)$$

$$\Delta c_{\text{Hb}} [\text{g/l}] = \sum_{i=1}^{20} \left(\left| \frac{\partial f(R_i)}{\partial R_i} \right| \Delta R_i \right) \quad (5.5)$$

Dabei sind:

| | |
|-----------------|--|
| c_{Hb} | Hämoglobinkonzentration [g/dl] |
| b_i | Koeffizienten als Antwort der Regression |
| R_i | Ratios als Ergebnis der Feature-Extraktion |

Ausgehend von typischen Ratios für eine mittlere Hämoglobinkonzentration von 15 g/dl, ergibt sich unter der Annahme, dass jedes Ratio mit einem Fehler von bis zu 10 % behaftet ist, ein Gesamtfehler für die Hämoglobinkonzentration von ± 1.7 g/dl bzw. 11 %. Abbildung 5.4 stellt diesen Zusammenhang für verschiedene Hämoglobinkonzentrationen und relative Fehler der Ratios dar.

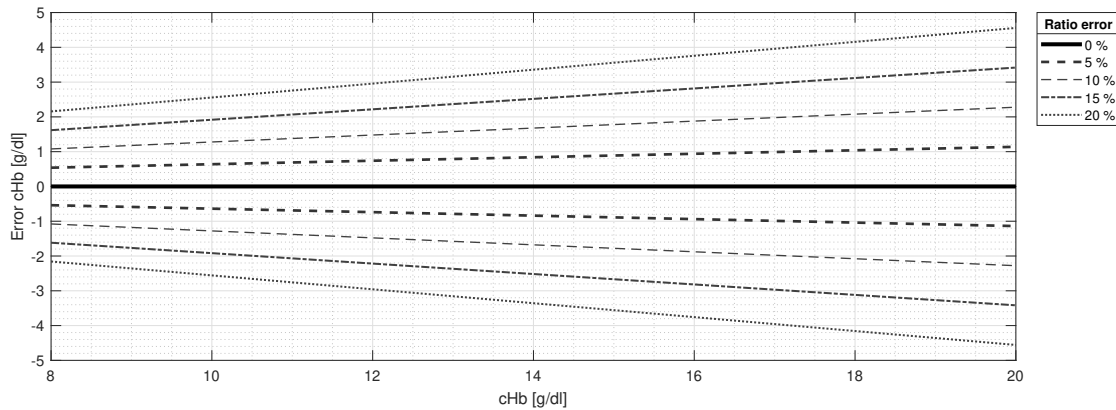


Abbildung 5.4 – cHb-Fehler in Abhängigkeit fehlerbehafteter Ratios für verschiedene cHb-Konzentrationen.

Betrachtet man hingegen den Parameter sO_2 so kann sich eine Wellenlängenverschiebung ebenfalls drastisch auswirken. Bezogen auf die Standard-Pulsoximetrie mit zwei Wellenlängen sei dies an den entsprechenden R-Kurven der Ratios $R_{660/905}$ und $R_{635/905}$ gezeigt, siehe Abbildung 5.5. Diese Ratios wurden gewählt, da der entsprechende Sensor bei der Sauerstoffsättigungsstudie (Abschnitt 4.1.2) genutzt wurde. Die R-Kurven sollen den Einfluss einer Wellenlängenverschiebung von 660 nm zu 635 nm verdeutlichen. So ergäbe sich bei einer tatsächlichen Sauerstoffsättigung von 98 % mit der *falschen* LED (635 nm) ein Ratio von 0.87, welches mit der genutzten R-Kurve ($R_{660/905}$) zu einem S_pO_2 von 91 % führen würde.

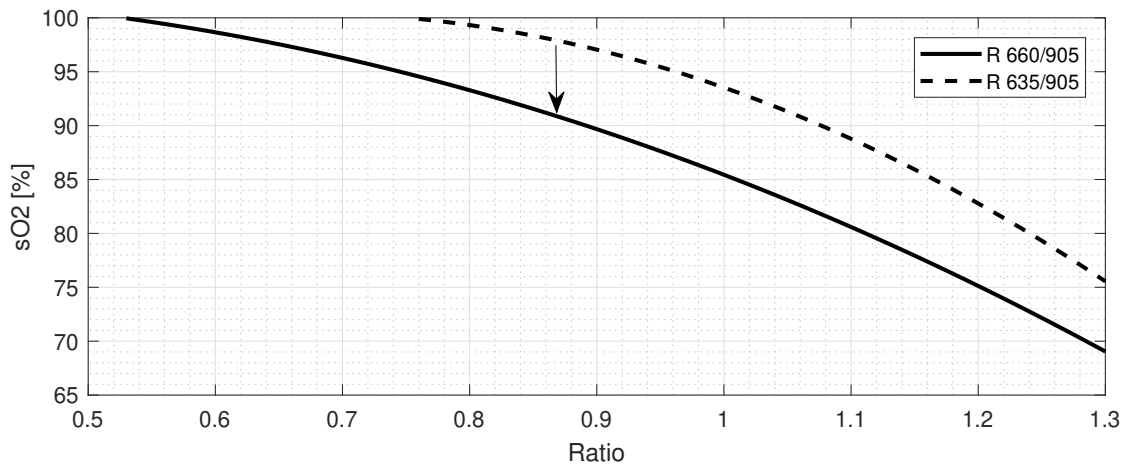


Abbildung 5.5 – R-Kurven der Standard-Pulsoximetrie für die Ratios $R_{660/905}$ und $R_{635/905}$.

5.5 Abschließende Betrachtung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der nichtinvasiven spektroskopischen Bestimmung von Blutparametern. Dabei standen die Parameter cHb, sO₂, MetHb und COHb im Fokus. An dieser Stelle sollen die erzielten Ergebnisse noch einmal in Bezug auf die initialen Fragestellungen zusammenfassend diskutiert werden.

Das in dieser Arbeit vorgestellte Messsystem ist in der Lage, aus Photoplethysmogrammen verschiedener Wellenlängen, Merkmale zu berechnen, aus denen auf die Blutparameter geschlossen werden kann, vergleiche auch Abschnitt 5.1. Die drei genutzten Verfahren zur Feature-Extraktion sind äquivalent nutzbar und robust gegen diverse Störeinflüsse.

Sowohl die Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1 und die anschließende Diskussion in Abschnitt 5.2.1 zeigen, dass die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration mit dem Messsystem jedoch leider nicht für den klinischen Alltag nutzbar ist. Lediglich eine qualitative Aussage über den Trend des cHb ist bei einer kontinuierlichen Messung denkbar. Die in dieser Arbeit untersuchten Merkmale zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zu der invasiv ermittelten Hämoglobinkonzentration. Dies liegt u. a. an der Wahl der verwendeten Wellenlängen und den daraus resultierenden Merkmalen. Aber auch der Stichprobenumfang, der nur einen eingeschränkten Bereich der möglichen Hämoglobinkonzentrationen abdeckt und die Referenzwertbestimmung via BGA sind als mögliche Ursachen aufzuführen.

Die Ergebnisse zur Bestimmung des Parameters sO₂ werden in Abschnitt 4.3.2 vorgestellt und anschließend in Abschnitt 5.2.2 diskutiert. Die Sauerstoffsättigung kann mit einer hohen Genauigkeit bestimmt werden. Des Weiteren zeigte sich das Messsystem unempfindlich gegen Störeinflüsse, die aus erhöhten MetHb- und/oder COHb-Konzentrationen resultieren.

Die Bestimmung des Parameters MetHb erfolgte sowohl im Human- wie auch im Tierversuch, vergleiche die Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.3 und zugehöriger Diskussion in

Abschnitt 5.2.3. Das Messsystem kann MetHb auch unter Einfluss einer Sauerstoffsättigung gut bestimmen.

Die Ergebnisse der COHb-Bestimmung wurden in Abschnitt 4.3.4 dargestellt und in Abschnitt 5.2.4 diskutiert. Nach momentanem Kenntnisstand erlaubt dieses System mit einem RMSE von 5.5 % lediglich Aussagen über qualitative Verläufe der COHb-Konzentration zu treffen. Die verwendeten Wellenlängen und die daraus ermittelten Features zeigen keine hinreichend signifikanten Korrelationen zum Parameter COHb.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die hier betrachteten verschiedenen Blutparameter mit Ausnahme von cHb prinzipiell mit den erweiterten Methoden der Pulsoximetrie bestimmen lassen. Eine hohe Genauigkeit, wie sie die klinische Praxis benötigt, wird für den Parameter sO_2 erzielt. Die anderen Parameter erreichen ebenfalls gute Ergebnisse, solange der Einfluss der anderen Blutderivate gering ist. Die dysfunktionalen Blutderivate MetHb und COHb können ebenfalls gut bestimmt werden, zeigen jedoch bei parallelem Vorhandensein des jeweils anderen Derivats gegenseitig starken Einfluss. So kann Methämoglobin mit guter Genauigkeit berechnet werden, sofern kein Carboxyhämoglobin vorliegt. In der Praxis scheint das parallele Vorhandensein eher ungewöhnlich zu sein, sodass in den meisten Fällen von einer sinnvollen Nutzbarkeit auszugehen ist. Gerade die Bestimmung der Sauerstoffkonzentration im Blut ist sehr genau und erweist sich robust gegen die Störeinflüsse der dysfunktionalen Blutderivate. Neben dem klinischen Einsatz ist sie daher auch besonders für einen Einsatz im Rettungsdienst geeignet. Hier kann eine genaue Bestimmung der Sauerstoffsättigung essenziell sein, insbesondere bei drohender Rauchgas-/CO-Vergiftung. Insgesamt liefert diese Arbeit ermutigende Ergebnisse, die bestärken, dieses Gebiet in zukünftiger Forschung weiterzuverfolgen.

Zusammenfassung

Die Existenz und Funktionen von Blut sind im menschlichen Körper unabdingbar. Es versorgt den gesamten Organismus mit Nährstoffen und Sauerstoff, ohne die kein dauerhaftes Überleben möglich ist. Aus diesem Grund nutzt das medizinische Fachpersonal die Hämoglobinkonzentration und die Konzentration der anderen, einzelnen Blutderivate als wichtige Kenngrößen zur Beurteilung des Gesundheitszustands eines Patienten. Zur Bewertung der respiratorischen und metabolischen Funktion werden u. a. die Sauerstoffkonzentration (S_pO_2) und die Gesamthämoglobinkonzentration (cHb) herangezogen. Daneben bestimmt man bei einem umfassenden Screening ebenfalls die Konzentrationen der dysfunktionalen Hämoglobinderivate Methämoglobin (MetHb) und Carboxyhämoglobin (COHb). Diese Derivate sind zwar nicht funktional am Sauerstofftransport im Blut beteiligt, komplettieren jedoch die Aussagen zum Gesundheitszustand des Patienten. Im klinischen Umfeld ist die invasive Bestimmung dieser Parameter mittels Blutgasanalyse der Standard. Nichtinvasive Verfahren sind ebenfalls verfügbar, erfüllen derzeit aber noch nicht alle Ansprüche hinsichtlich der Messgenauigkeit. Daher widmet sich diese Arbeit der nichtinvasiven Bestimmung der oben genannten Blutparameter. Insbesondere wurden hier (i) neuartige Datenverarbeitungsmethoden für Pulsoximeterdaten entwickelt und (ii) diese Methoden genutzt, um Abhängigkeiten zwischen den verschiedenen Blutparametern zu analysieren. Ziel war dabei die Antwort auf die Forschungsfrage, inwieweit sich die einzelnen Parameter S_pO_2 , cHb, MetHb und COHb mittels Pulsoximetrie quantifizieren lassen und zu welchem Grad sie sich gegebenenfalls gegenseitig beeinflussen.

Der erste Beitrag basiert auf einem erweiterten Pulsoximetriesystem, das mit Hilfe modifizierter Sensoren Photoplethysmogramme (PPG) von fünf bzw. acht Wellenlängen generiert. Für die aus Tier- und Humanversuchen gewonnenen Daten wurden drei Verarbeitungsmethoden entwickelt: Im Zeitbereich werden die *Ableitungs-* sowie die *Peak-Methode* genutzt, im Frequenzbereich bestimmt die *Spektralmethode* entsprechende Merkmale. Anschließend kommen verschiedene Methoden der multiplen linearen Regression zum Einsatz, um aus den zuvor bestimmten Merkmalen auf die Gesamthämoglobin-, die Sauerstoff-, die Methämoglobin- und die Carboxyhämoglobinkonzentration zu schließen. Mit diesem Beitrag zeigt die Arbeit, dass es mit Hilfe der entwickelten Methoden grundsätzlich möglich ist, von den untersuchten Blutparametern zwar nicht cHb, aber S_pO_2 , MetHb und COHb mit nichtinvasiven Verfahren gut zu bestimmen.

Der zweite Beitrag dieser Arbeit, der die Abhängigkeit der einzelnen Blutparameter voneinander untersucht, zeigt, dass der Parameter sO_2 mit der für die klinische Praxis notwendigen Genauigkeit bestimmt werden kann. Bei den übrigen Parametern werden ebenfalls gute Ergebnisse erreicht, solange der Einfluss der jeweils anderen Blutderivate gering ist. Die dysfunktionalen Blutderivate MetHb und COHb können gut bestimmt werden, beeinflussen sich aber bei Existenz des jeweils anderen Derivats gegenseitig. So lässt sich z. B. Methämoglobin mit guter Genauigkeit berechnen, sofern kein Carb-

oxyhämoglobin vorliegt. In der Praxis scheint das parallele Vorhandensein eher selten zu sein, sodass in den meisten Fällen von einer sinnvollen Nutzbarkeit auszugehen ist. Die Bestimmung der Sauerstoffkonzentration im Blut ist sehr genau und erweist sich robust gegen die Störeinflüsse der dysfunktionalen Blutderivate. Neben der Nutzung im klinischen Umfeld ist sie daher auch besonders für den präklinischen Einsatz geeignet. Hier kann eine genaue Bestimmung der Sauerstoffsättigung essenziell sein, insbesondere bei drohender Rauchgas-/CO-Vergiftung.

Insgesamt liefert diese Arbeit vielversprechende Ergebnisse, die darin bestärken, die hier entwickelten Ansätze in weiteren Forschungsarbeiten zu verfolgen. Es wurde gezeigt, dass die hier betrachteten Blutparameter sich nichtinvasiv mit einem erweiterten Pulsoximeter aus Photoplethysmogrammen bestimmen lassen. Quantitativ werden die Ansprüche des klinischen Alltags bezüglich der Genauigkeit noch nicht in jeder Hinsicht erfüllt. Dennoch lassen sich die Erkenntnisse dieser Arbeit schon sinnvoll in praktische Anwendungen integrieren, beispielsweise um medizinisches Fachpersonal mit kontinuierlichen Trendaussagen zu unterstützen.

Abstract

In the human body, blood ensures the distribution of nutrients and oxygen throughout the entire organism. Hence, a permanent survival without blood is impossible. For this reason, medical professionals use information on the concentration of hemoglobin and other blood derivatives to assess a patient's health status. In particular, they use the oxygen concentration (S_pO_2) and the total hemoglobin concentration (cHb) to gauge the respiratory and metabolic function. Beyond these, measurements of the dysfunctional hemoglobin derivatives methemoglobin (MetHb) and carboxyhemoglobin (COHb), which are not functionally involved in oxygen transport in the blood, complete the statements on the patient's state of health. In a clinical setting, state-of-the-art measurements are based on invasive blood gas analysis. While non-invasive procedures are also available, these do not meet all the requirements for measurement accuracy yet. In this work, we focus on non-invasive determination of the blood parameters mentioned above. Specifically, we (i) developed a novel processing pipeline for sensor data measured using pulse oximetry and (ii) used this pipeline to analyze dependencies among the different blood parameters. With this, we aim to answer the research question whether and to which degree pulse oximetry can be used to determine the blood parameters S_pO_2 , cHb, MetHb, and COHb.

For our first contribution, we used data gained with a modified pulse oximetry system that relies on two sensors measuring at five and eight wavelengths respectively. For processing of the raw measurement data, we developed three algorithms: The *Derivative-Method* and the *Peak-Method* are applied in the time domain, the *Spectral-Method* derives corresponding features in the frequency domain. Using various methods of multiple linear regression next, we could deduce total hemoglobin, oxygen, methemoglobin and carboxyhemoglobin concentrations. We evaluated our approach with the data gained from experiments with humans and animals. With regard to our initial research question, we can hence conclude that S_pO_2 , MetHb, and COHb – but not cHb – can in principle be determined with our extended pulse oximetry method.

In our second contribution, we could show that our approach achieves the high accuracy required in clinical practice for the parameter sO_2 . The other parameters also achieve good results when the influence of the respective other blood derivatives is low. The dysfunctional blood derivatives MetHb and COHb can be well determined but affect the respective other measurement when both are present in parallel. The methemoglobin level, for example, can be determined with good accuracy unless no significant amounts of carboxyhemoglobin are present. In practice, the parallel existence seems to be rather rare, so that in general a meaningful usability can be assumed. Beyond this, we could also show that the oxygen saturation can be accurately determined non-invasively under the parallel influence of the hemoglobin derivatives methemoglobin and carboxyhemoglobin. In addition to clinical use, it is therefore particularly suitable for emergency medical

services where a precise determination of oxygen saturation can be essential, especially in the case of imminent flue gas and CO poisoning.

Overall, this work provides promising results that encourage future research concerning this topic. We could show that the chosen blood parameters can be determined non-invasively with an extended pulse oximeter. While our approach still does not meet the accuracy requirements for regular clinical use in every aspect, our findings can already be usefully implemented in products that, for example, support medical professionals with continuous trend statements.

A Anhang

A.1 Daten Tierversuche

In den Abbildungen A.1-A.18 sind die Referenzwerte der einzelnen Tierversuche grafisch dargestellt. Je Versuchstier werden die Sauerstoffsättigung (sO_2 und HbO_2) sowie Konzentration des Carboxyhämoglobins (COHb), des Methämoglobins (MetHb) und die Gesamtkonzentration des Hämoglobins (cHb) über die Zeit aufgetragen. Genutzt wurden hierfür jeweils die BGA-Geräte:

- Rapid Point[®] 500 der Firma Siemens AG – Healthcare Sector, Deutschland
- ABL 800 FLEX der Firma Radiometer Medical ApS, Dänemark
- ABL 625 der Firma Radiometer Medical ApS, Dänemark

Auffällig sind die Ausreißer des Gerätes ABL800. Diese sind zu erklären, da dieses Gerät an entsprechenden Stellen außerhalb der Spezifikation [Rad11] betrieben wurde. So können die Parameter verfälscht sein, wenn MetHb bzw. COHb größer als 20 % sind.

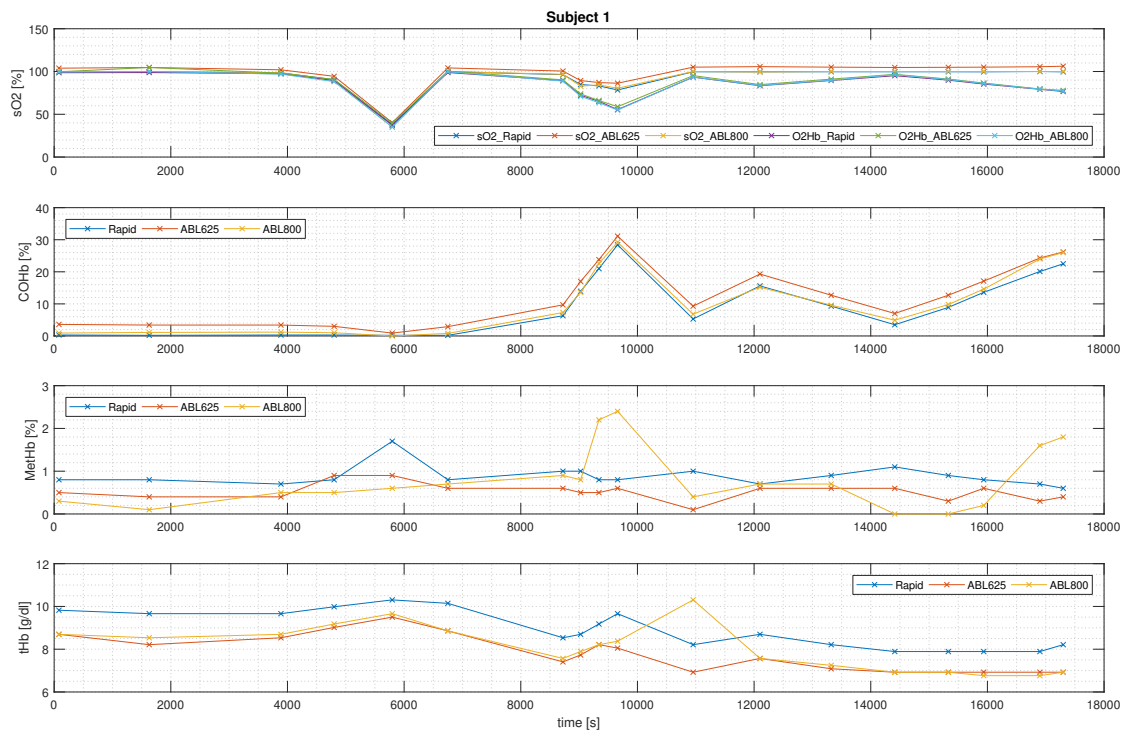


Abbildung A.1 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 01

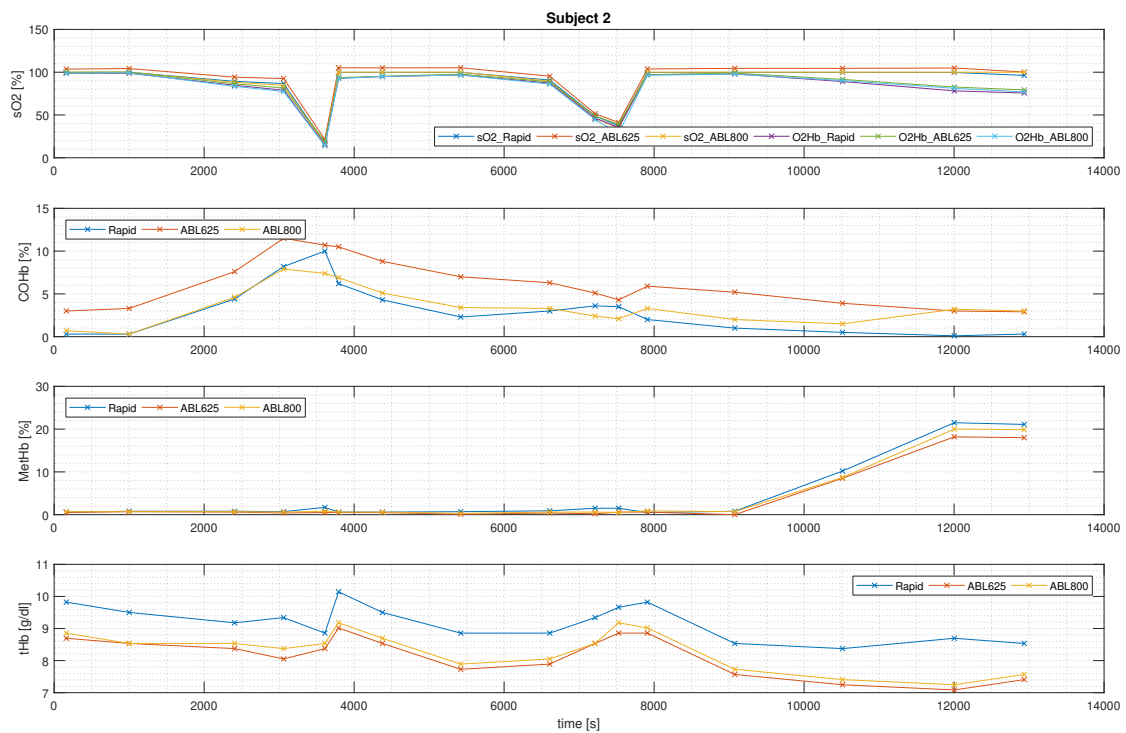


Abbildung A.2 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 02

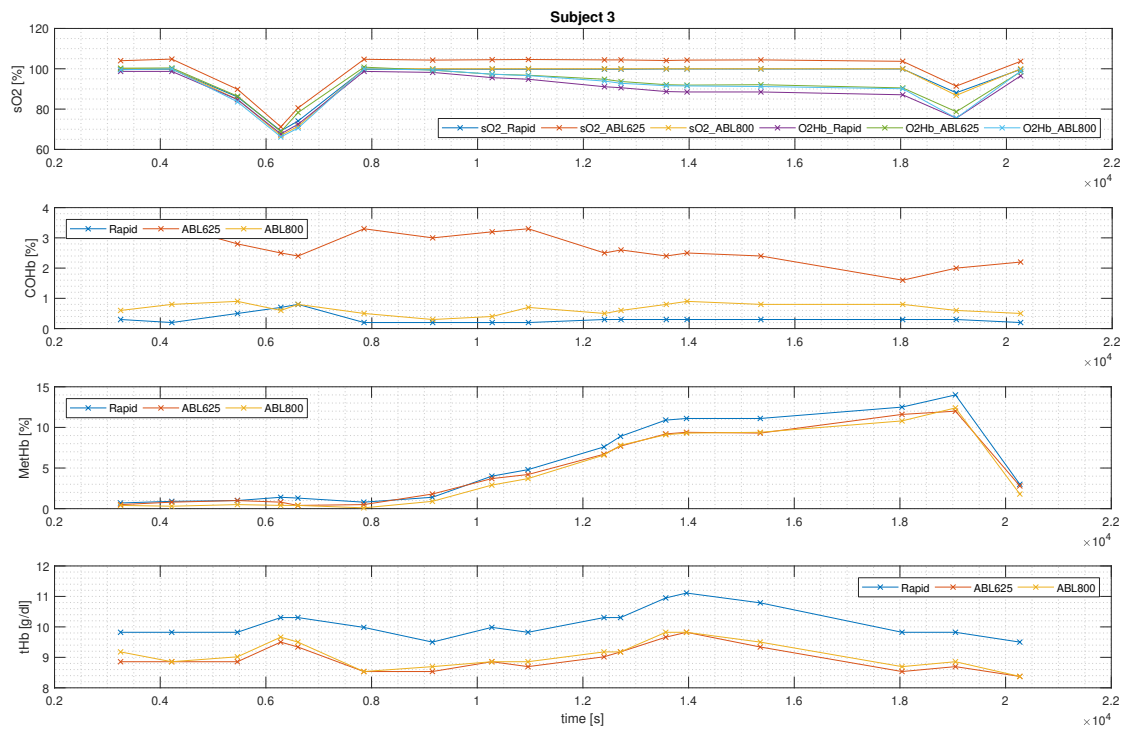


Abbildung A.3 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 03

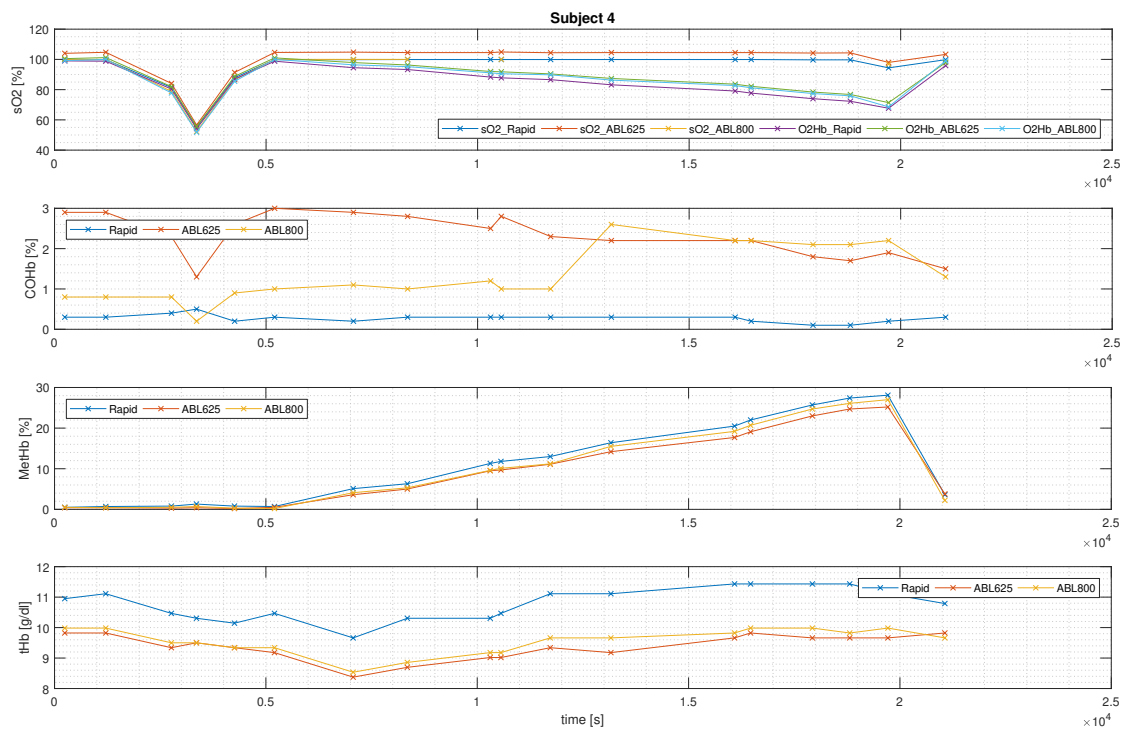


Abbildung A.4 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 04

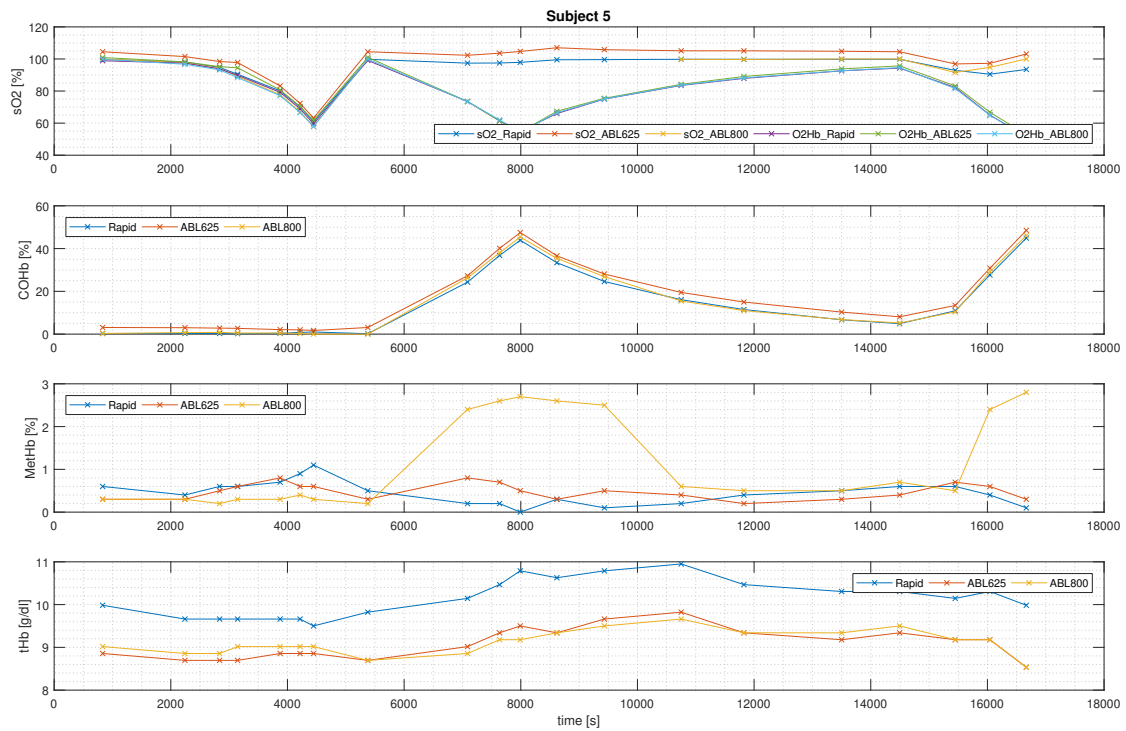


Abbildung A.5 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 05

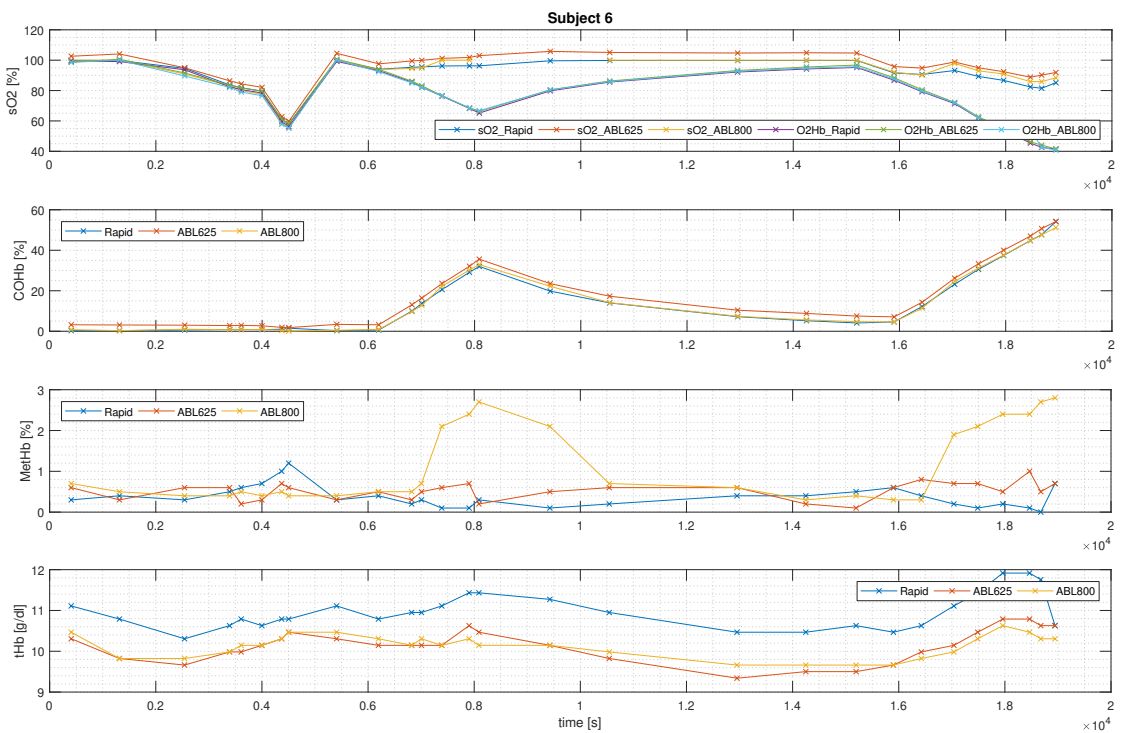


Abbildung A.6 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 06

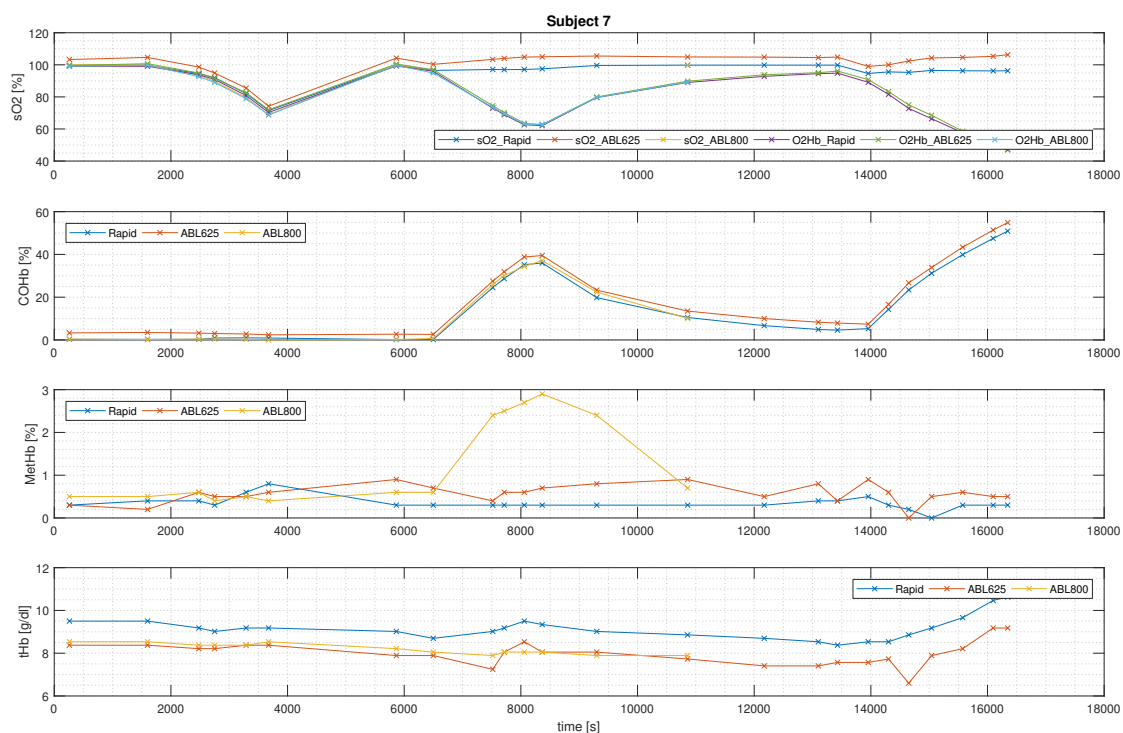


Abbildung A.7 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 07

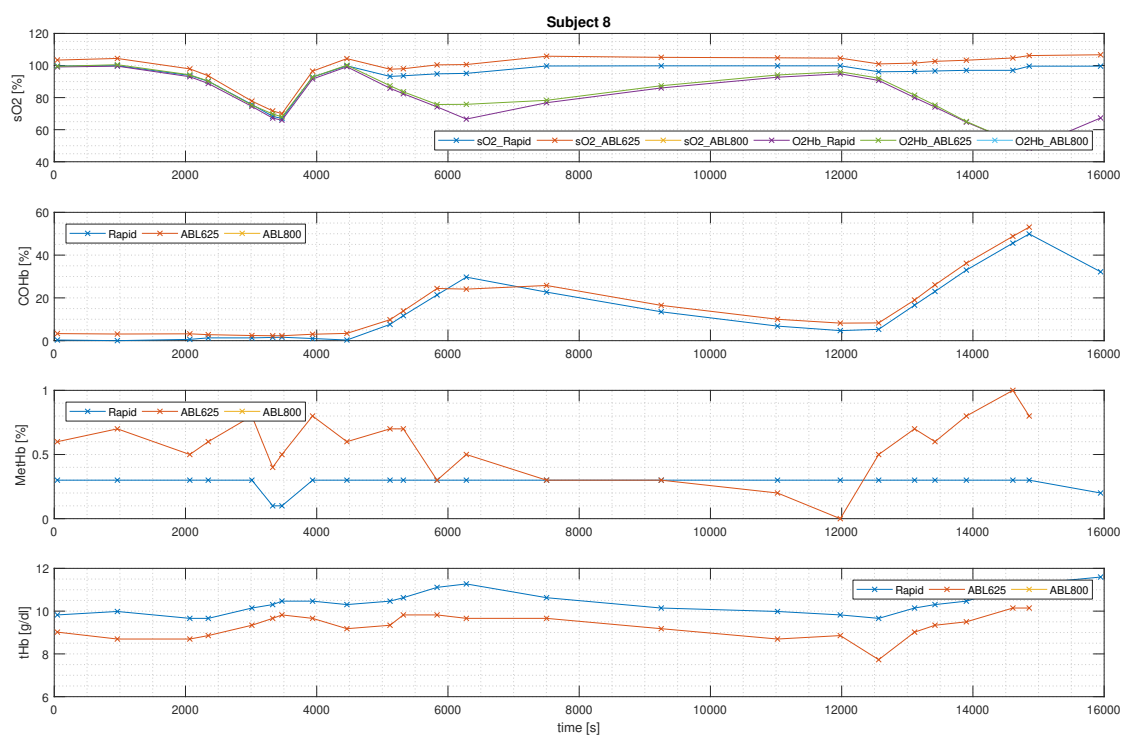


Abbildung A.8 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 08

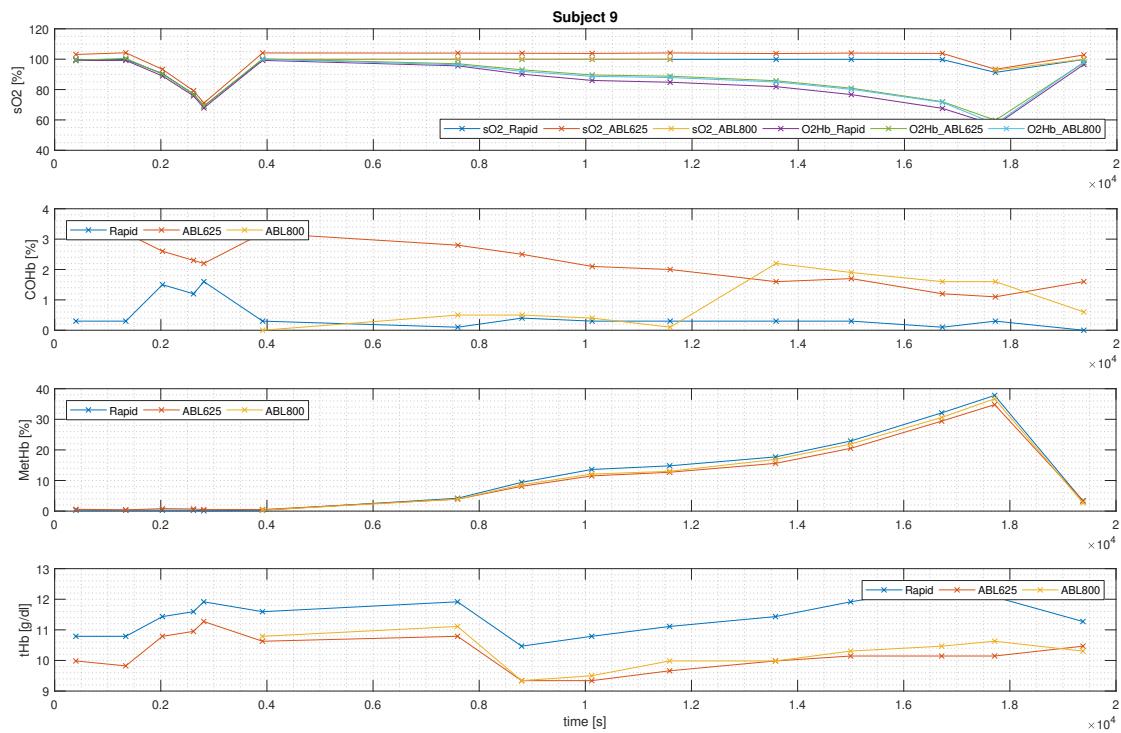


Abbildung A.9 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 09

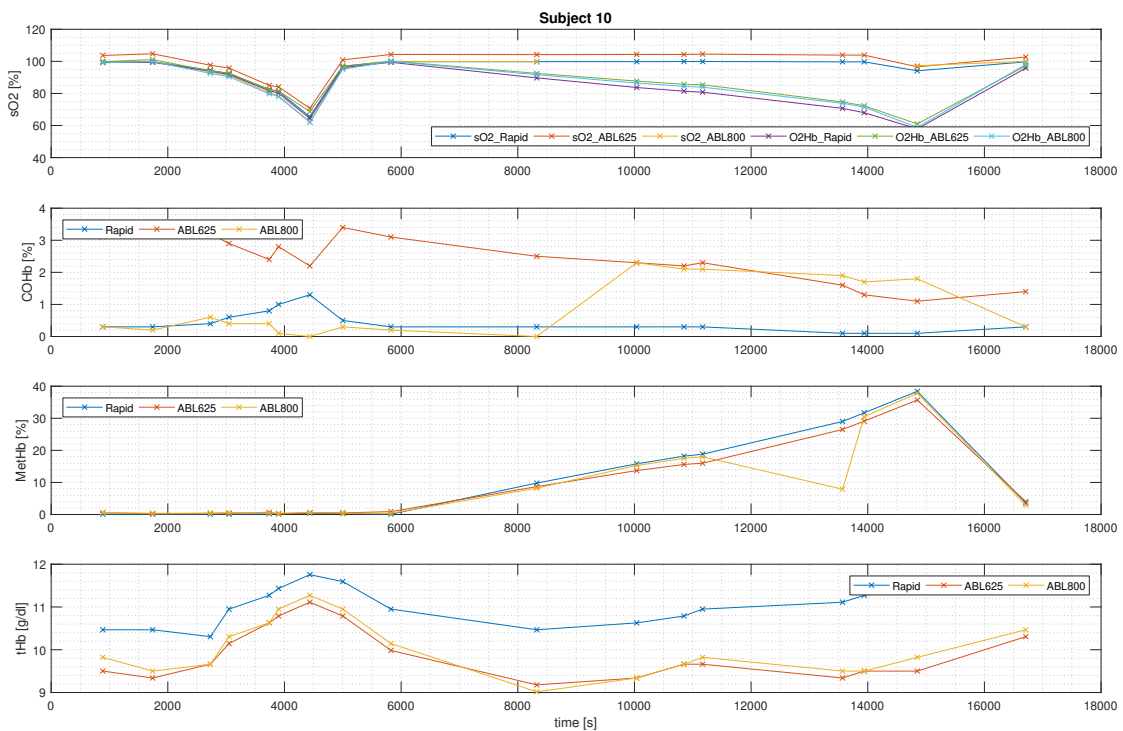


Abbildung A.10 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 10

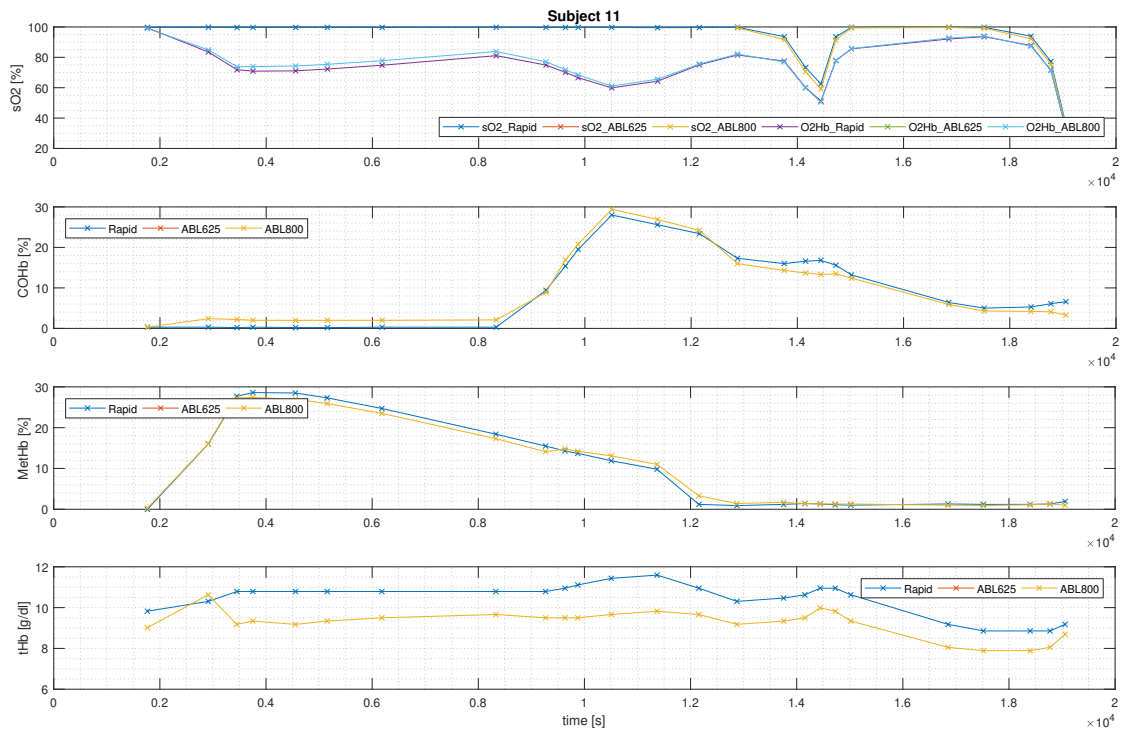


Abbildung A.11 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 11

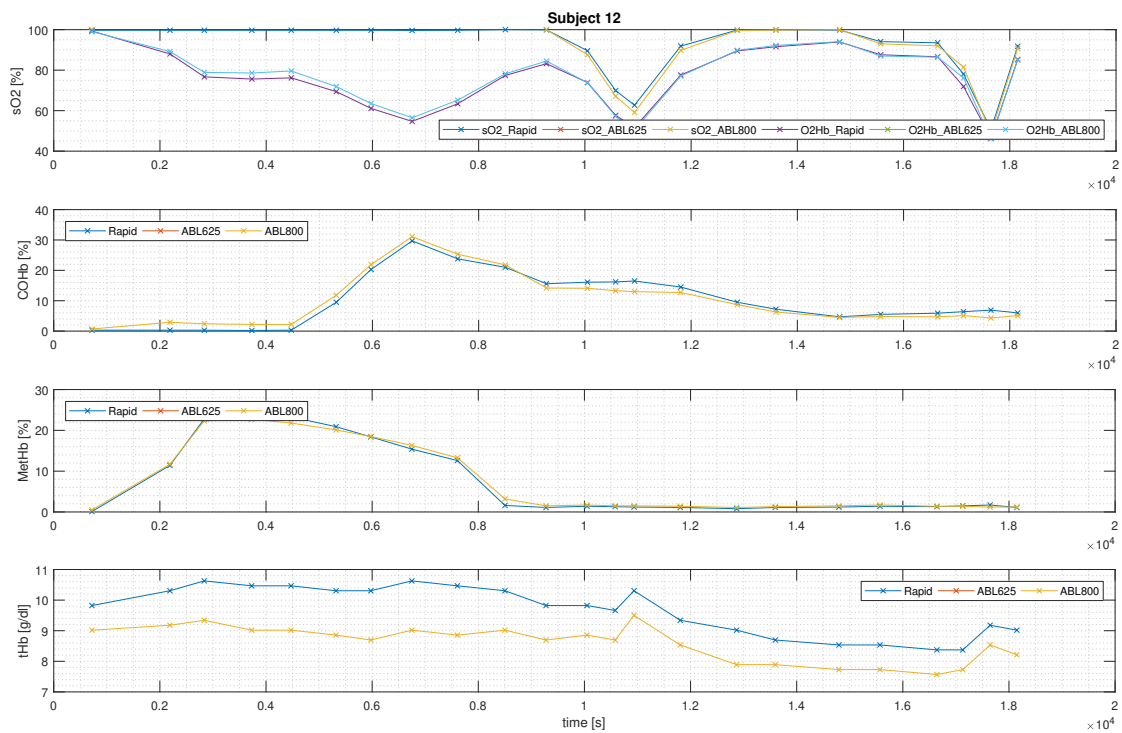


Abbildung A.12 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 12

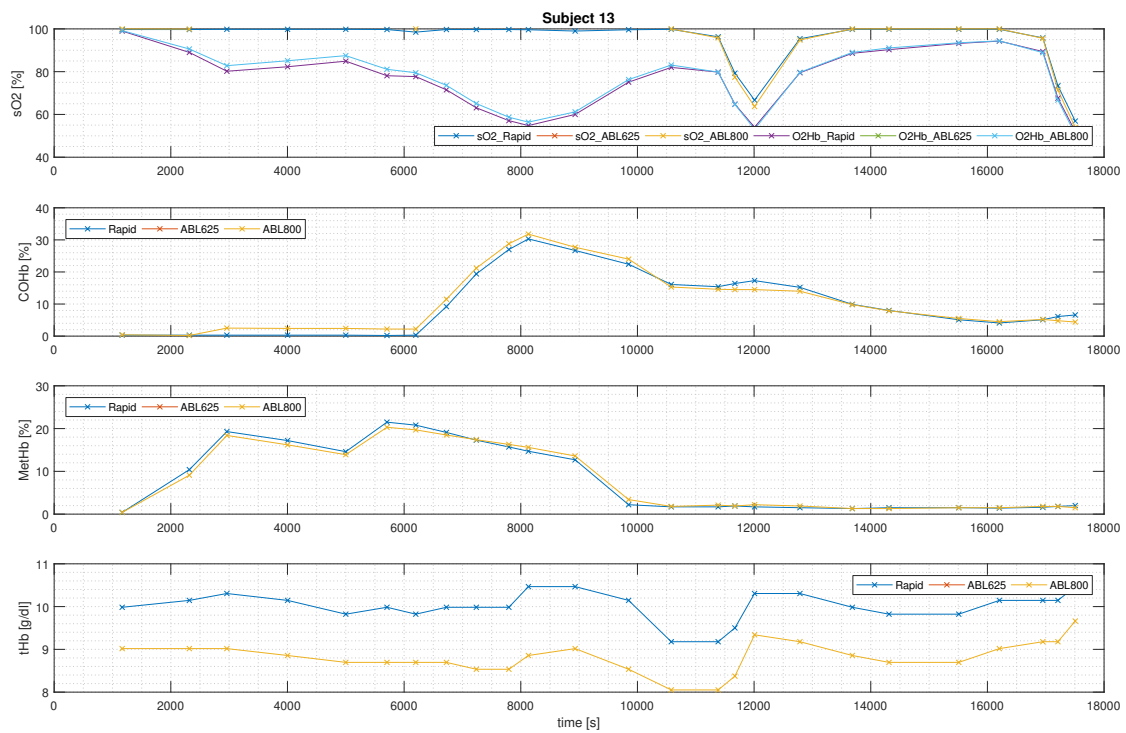


Abbildung A.13 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 13

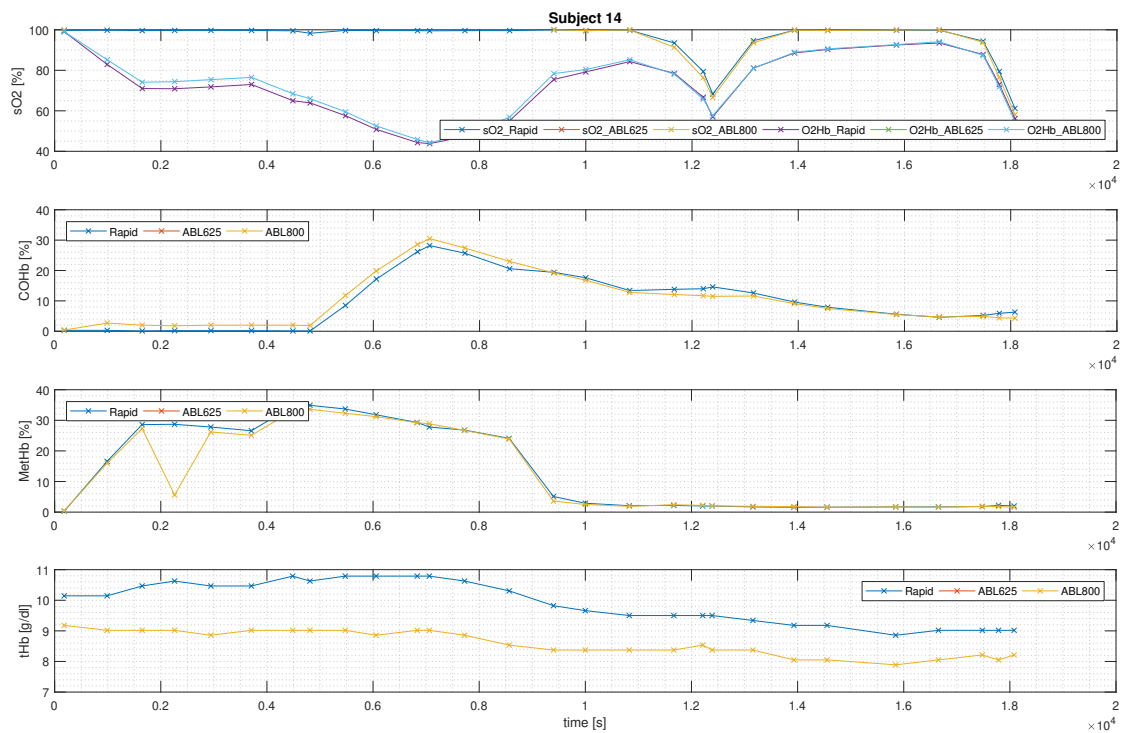


Abbildung A.14 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 14

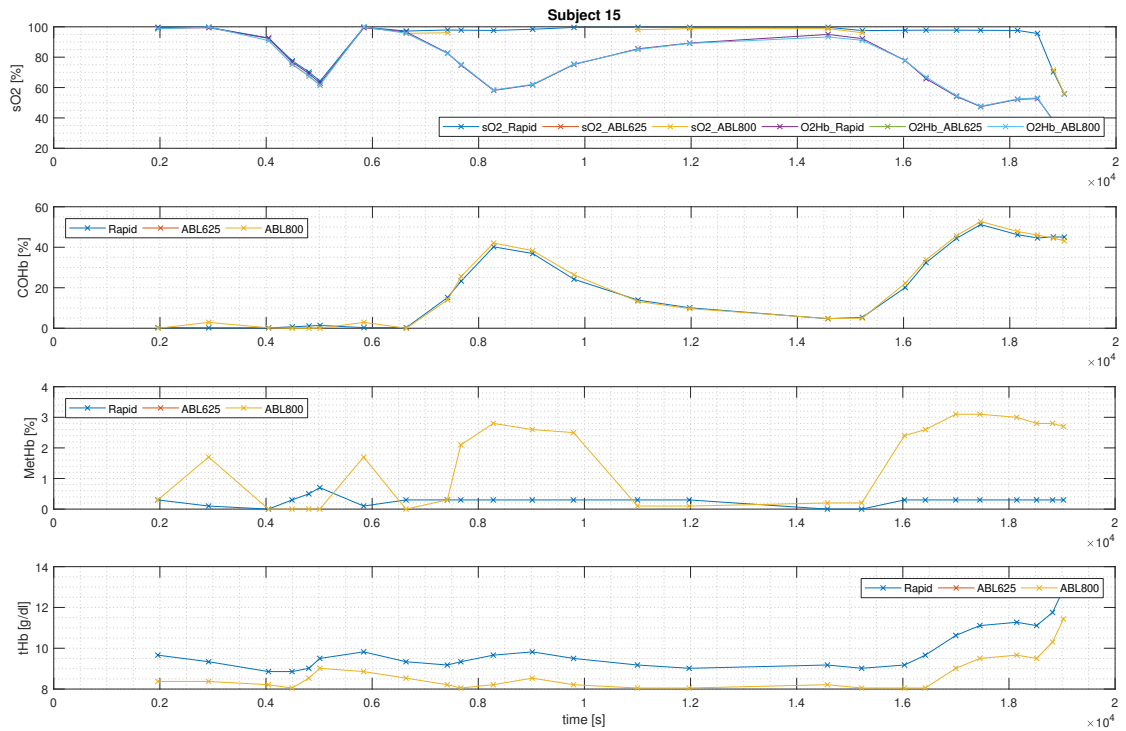


Abbildung A.15 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 15

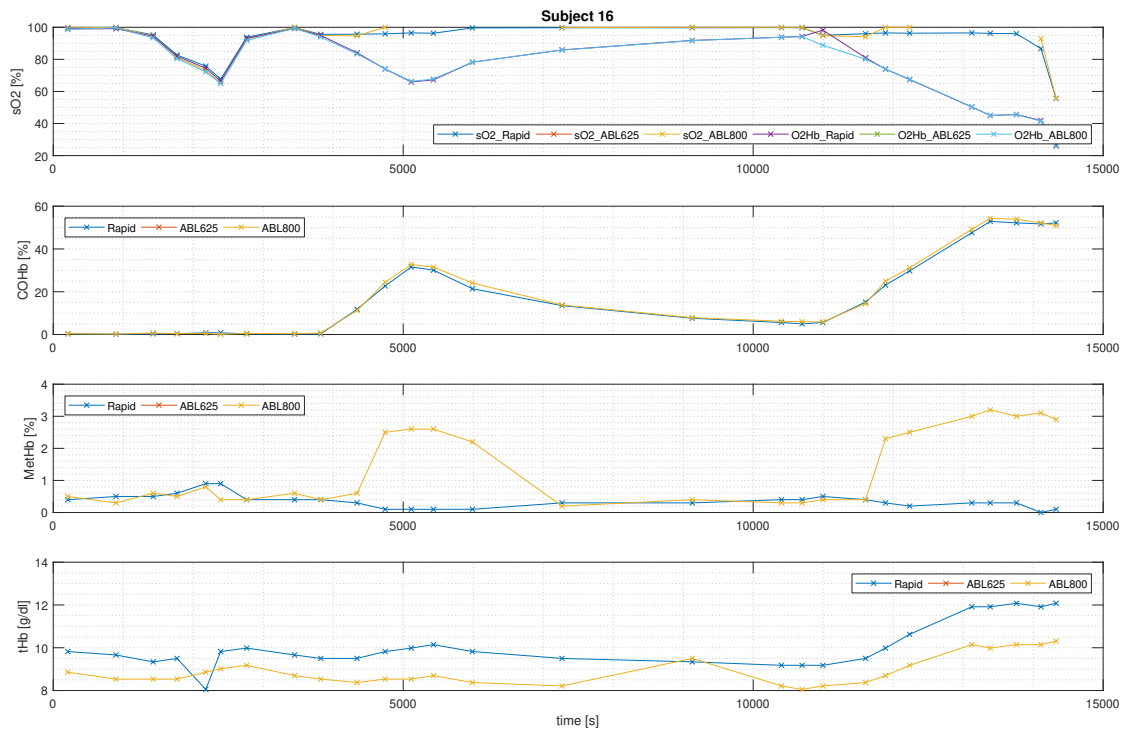


Abbildung A.16 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 16

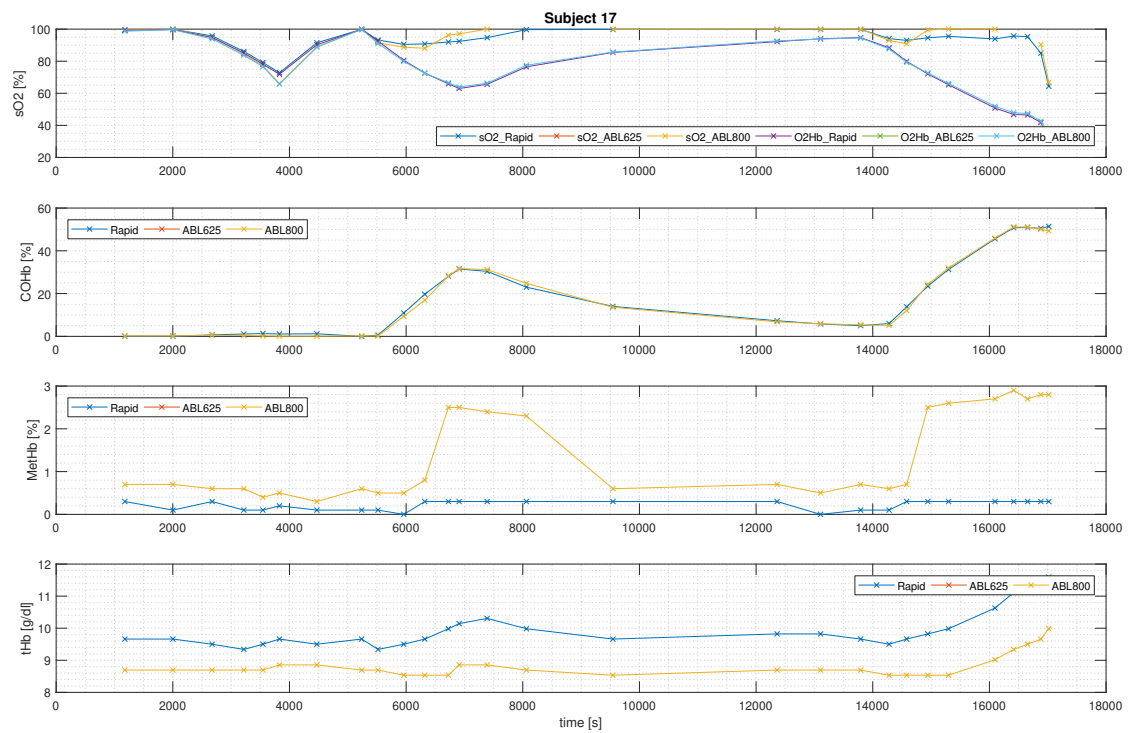


Abbildung A.17 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 17

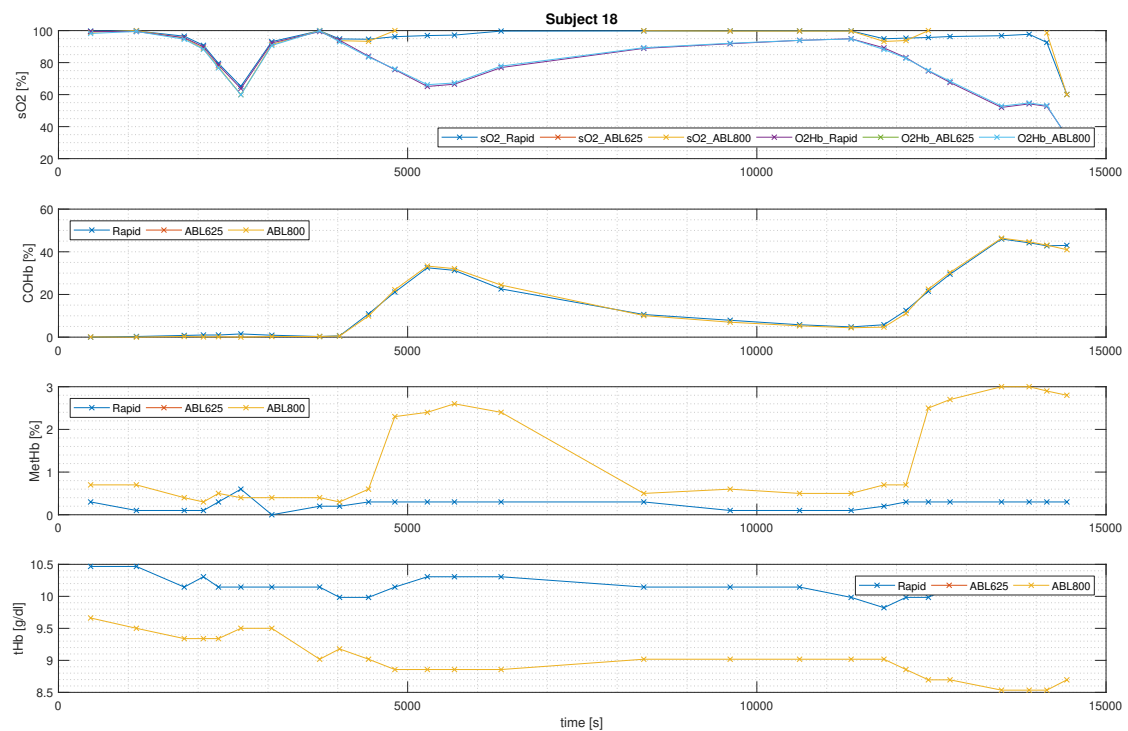


Abbildung A.18 – BGA-Referenzwerte des Tierversuches # 18

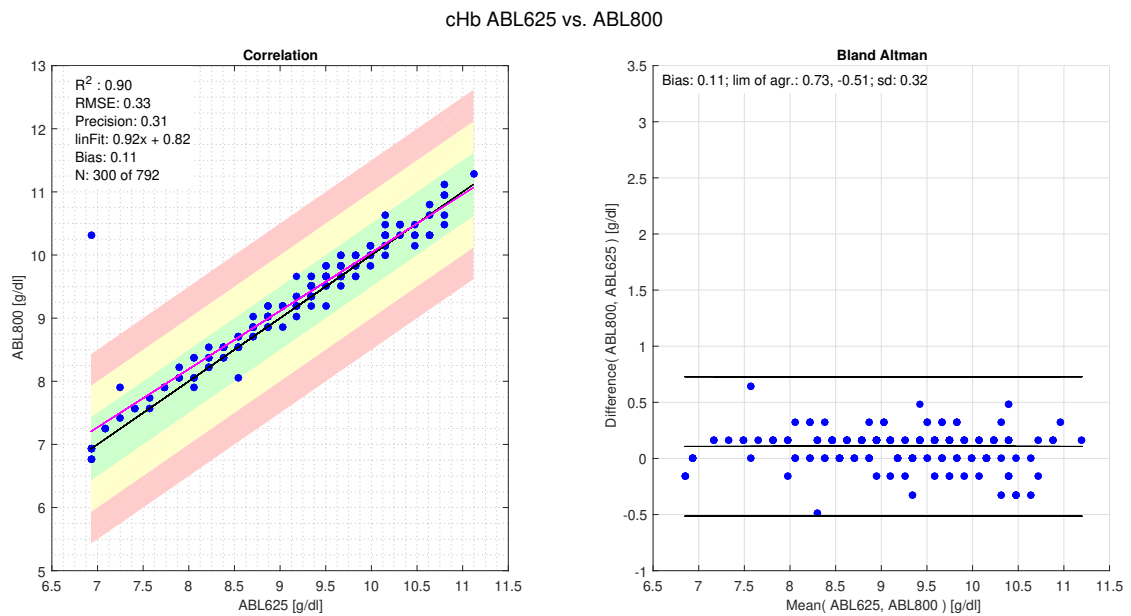


Abbildung A.19 – Bland-Altman-Statistik des Parameters cHb für die Geräte ABL 625 vs. ABL 800

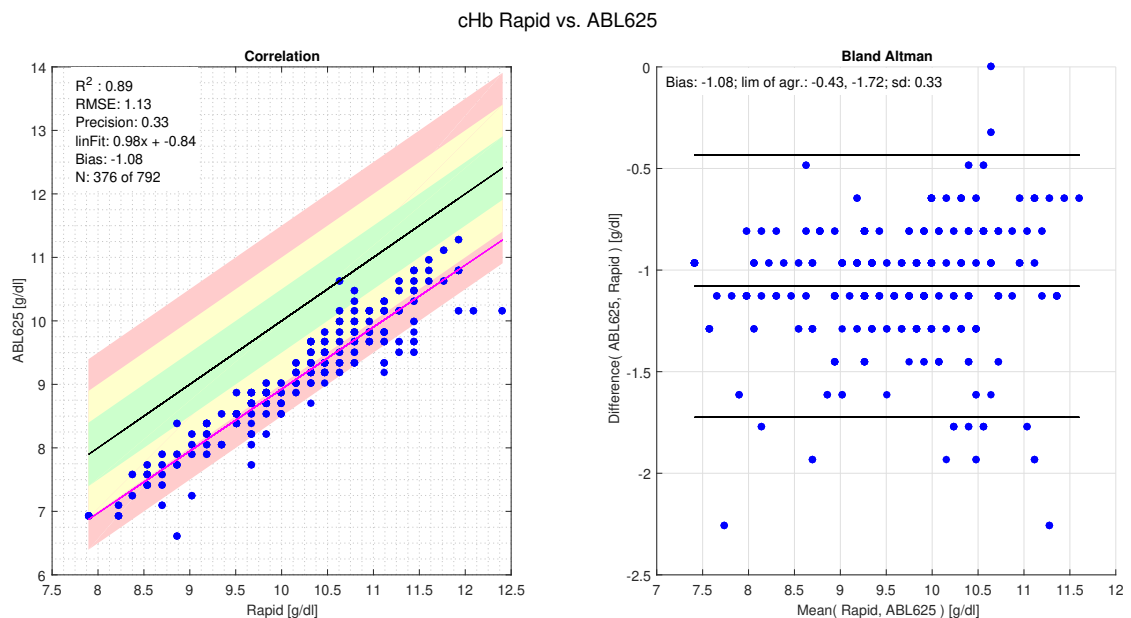


Abbildung A.20 – Bland-Altman-Statistik des Parameters cHb für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 625

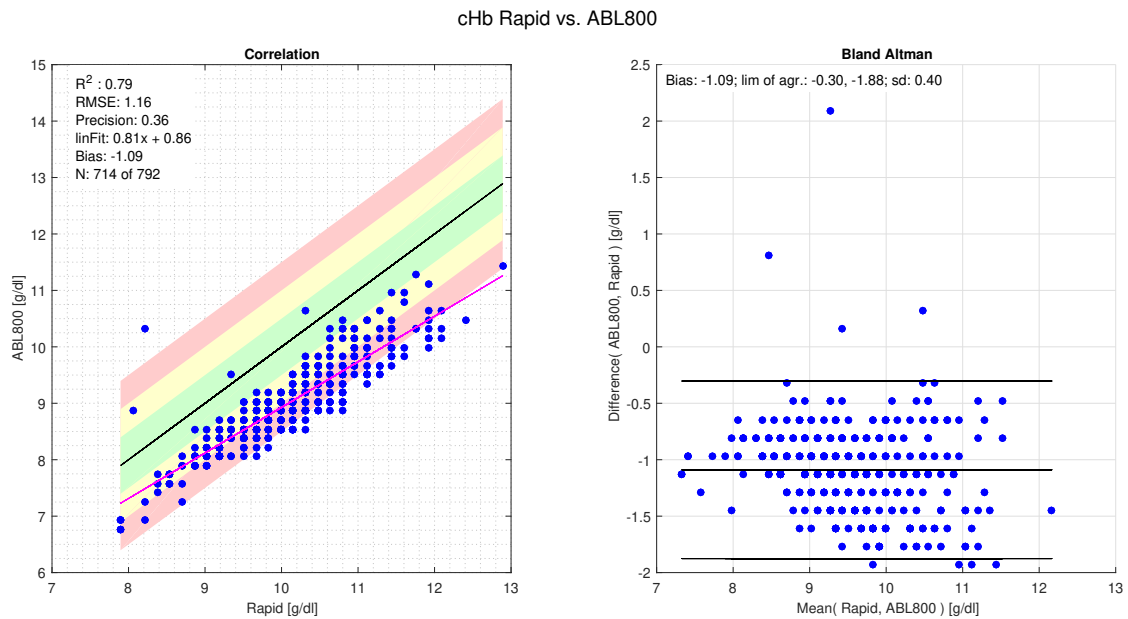


Abbildung A.21 – Bland-Altman-Statistik des Parameters cHb für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 800

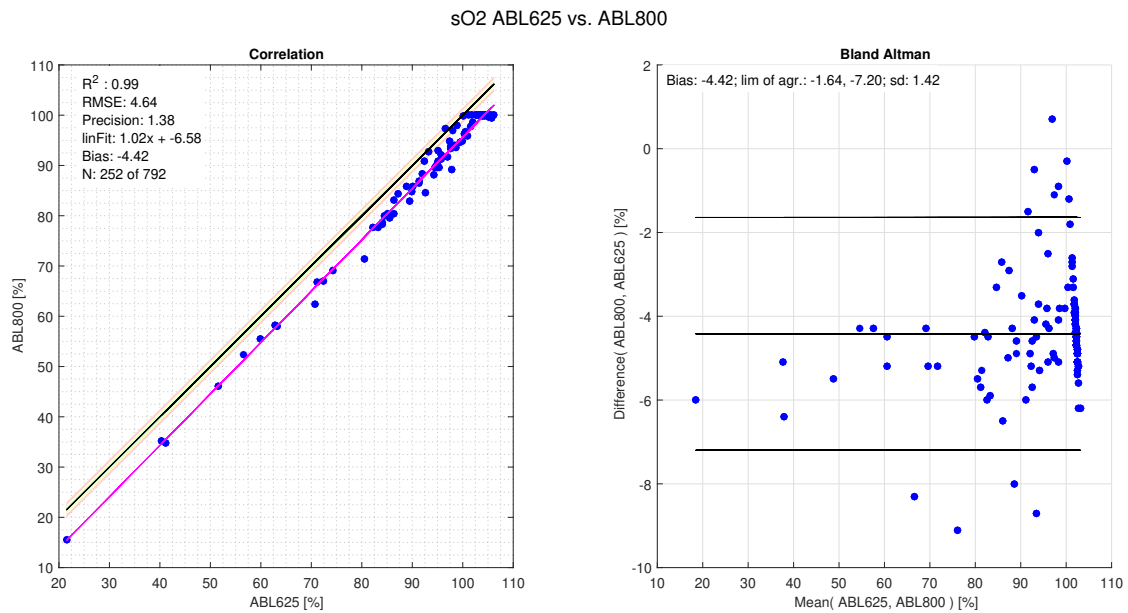
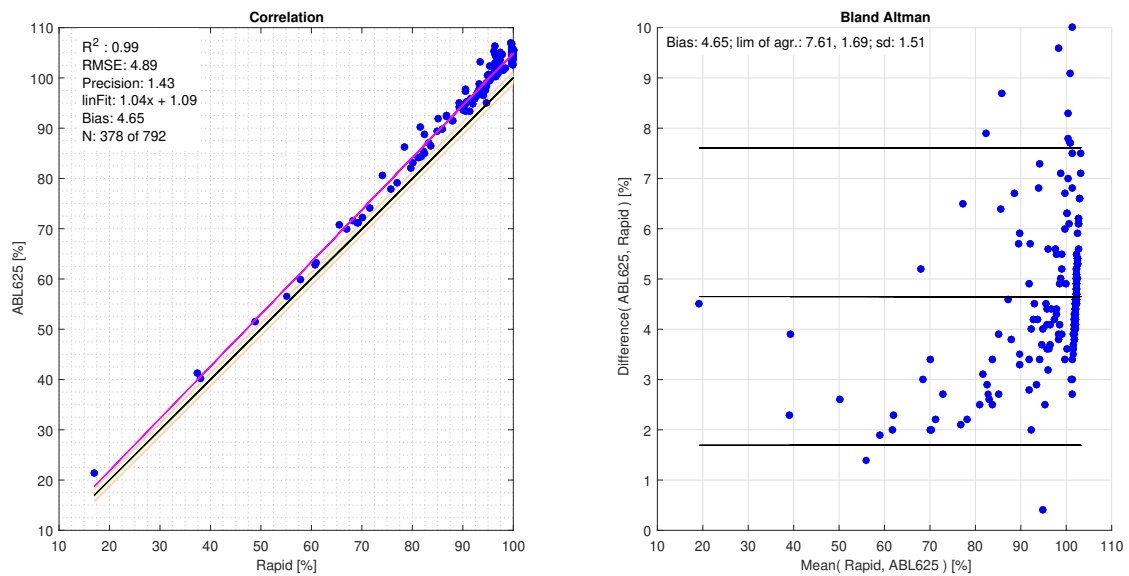
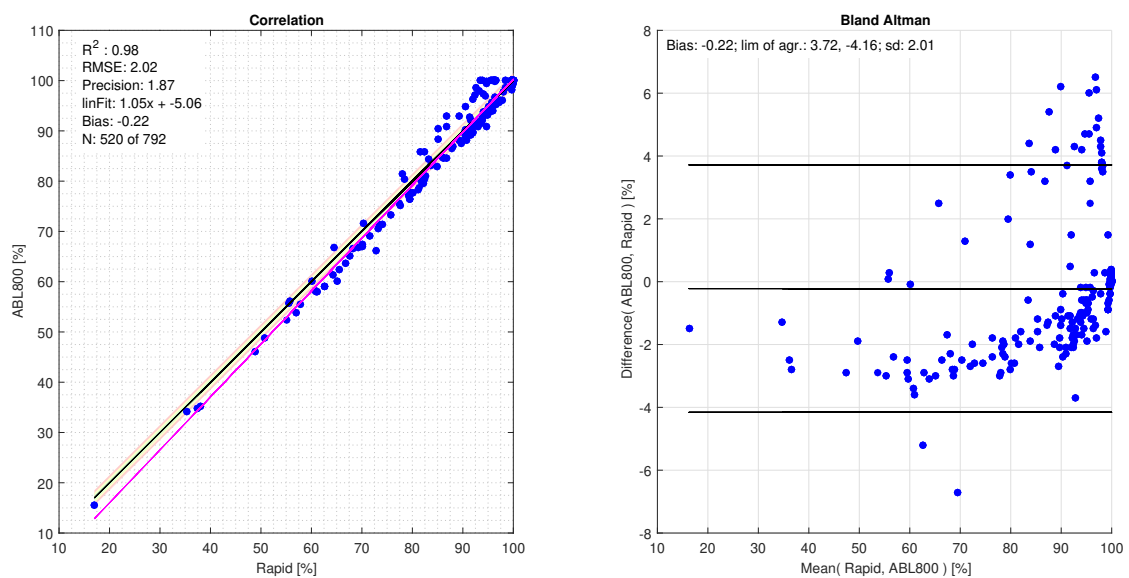


Abbildung A.22 – Bland-Altman-Statistik des Parameters sO₂ für die Geräte ABL 625 vs. ABL 800

sO₂ Rapid vs. ABL625Abbildung A.23 – Bland-Altman-Statistik des Parameters sO₂ für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 625sO₂ Rapid vs. ABL800Abbildung A.24 – Bland-Altman-Statistik des Parameters sO₂ für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 800

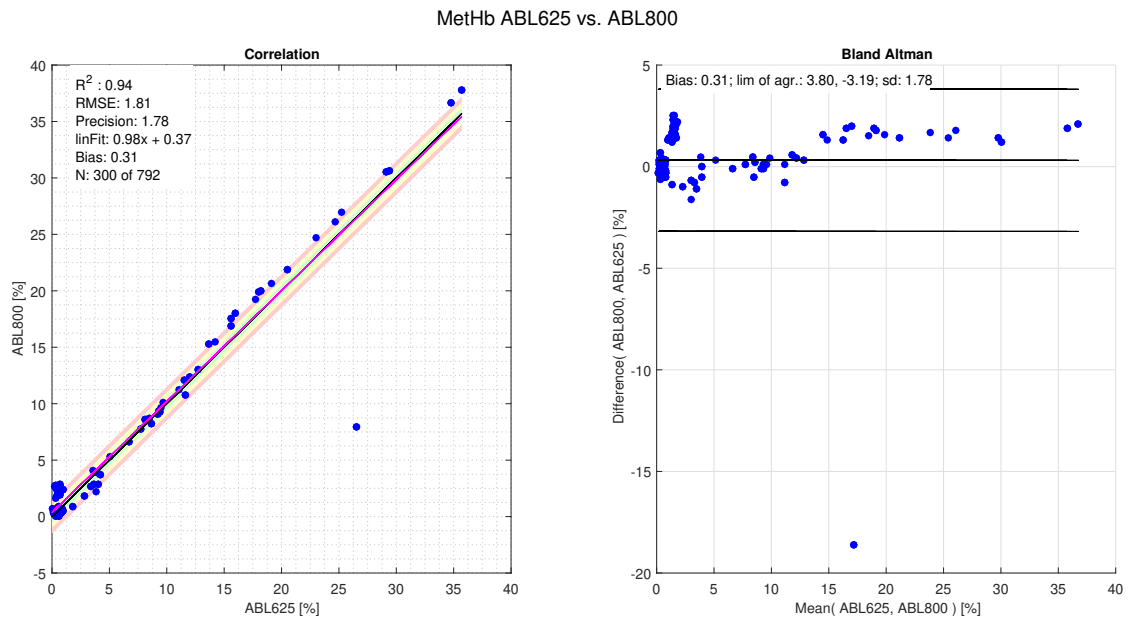


Abbildung A.25 – Bland-Altman-Statistik des Parameters MethHb für die Geräte ABL 625 vs. ABL 800

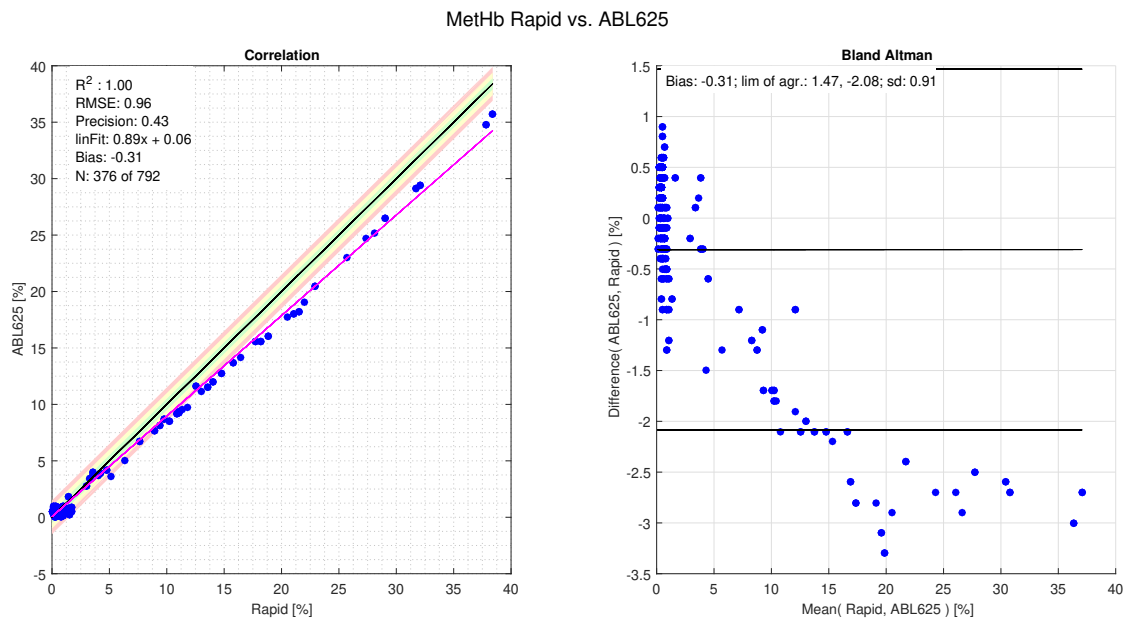


Abbildung A.26 – Bland-Altman-Statistik des Parameters MethHb für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 625

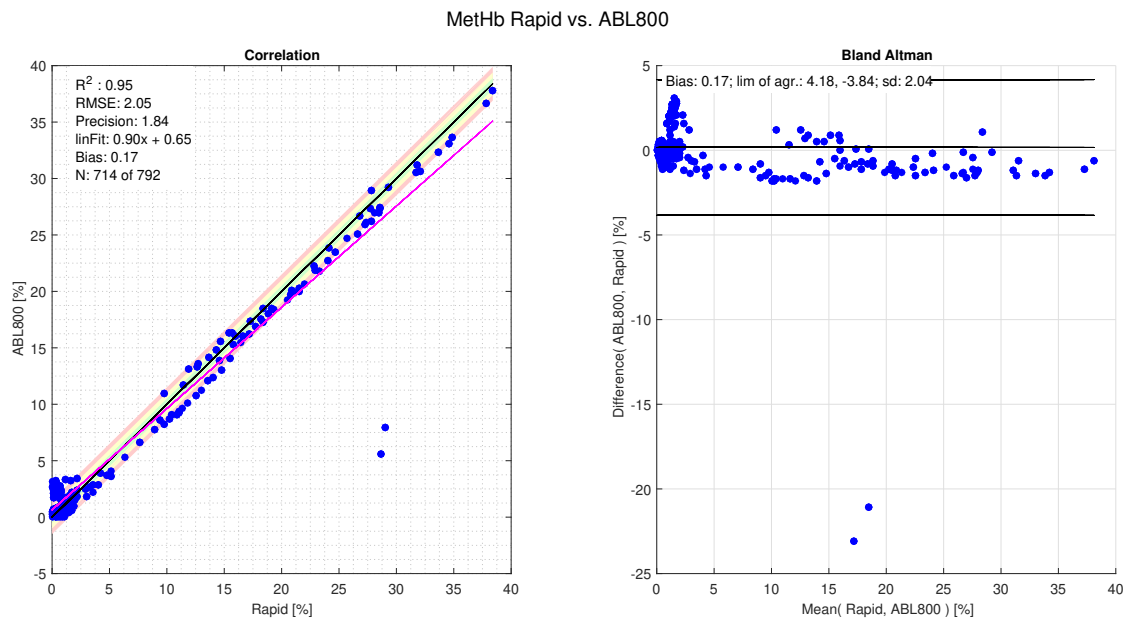


Abbildung A.27 – Bland-Altman-Statistik des Parameters MethHb für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 800

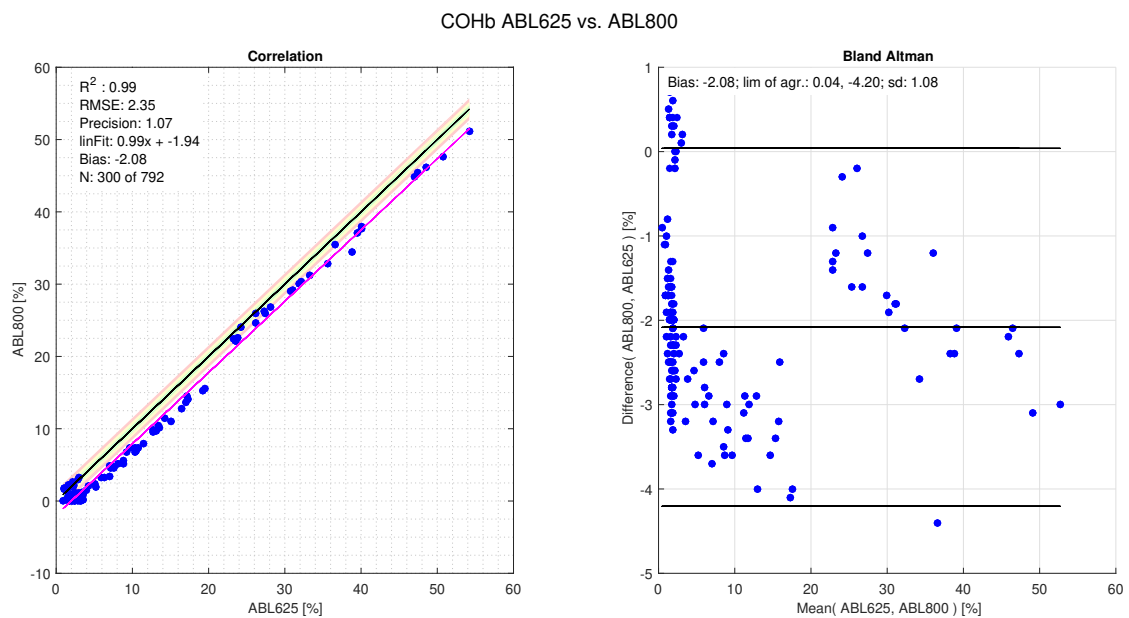


Abbildung A.28 – Bland-Altman-Statistik des Parameters COHb für die Geräte ABL 625 vs. ABL 800

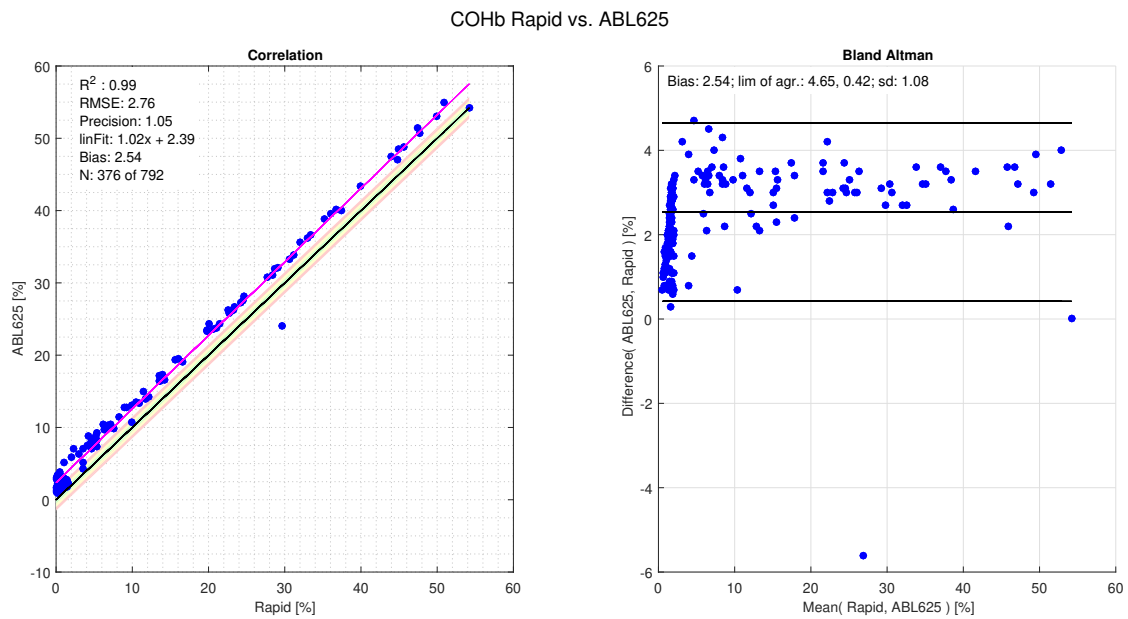


Abbildung A.29 – Bland-Altman-Statistik des Parameters COHb für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 625

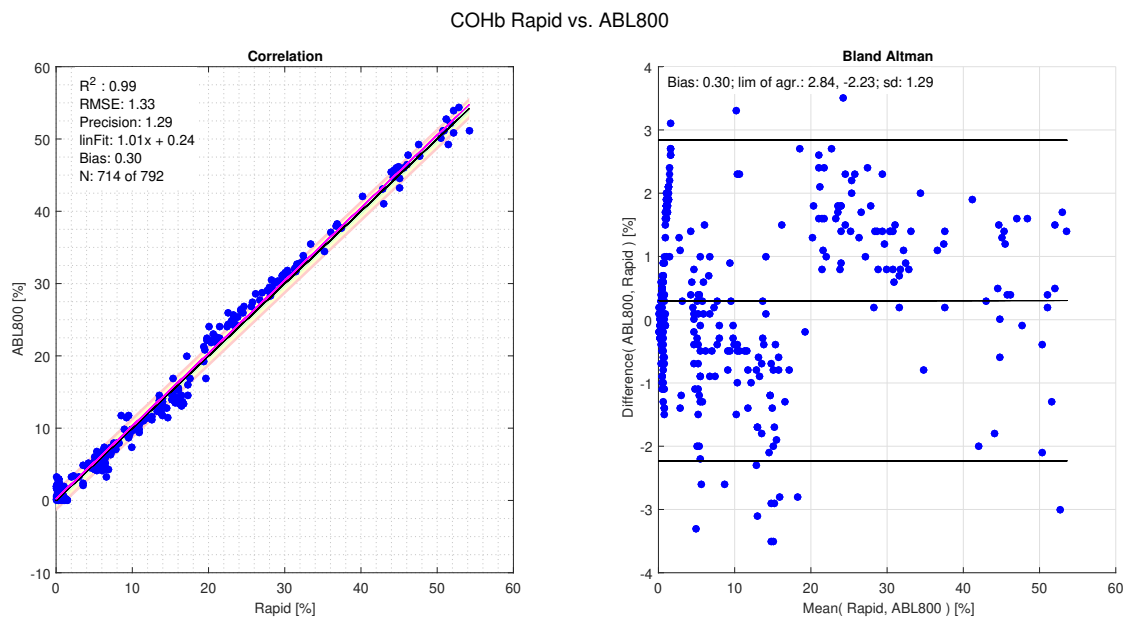


Abbildung A.30 – Bland-Altman-Statistik des Parameters COHb für die Geräte Rapid Point 500 vs. ABL 800

A.2 Features Tierversuche

In den Abbildungen A.31-A.58 sind eine Auswahl der Features gegen die BGA-Referenzen Sauerstoffsättigung (sO_2), Methämoglobin (MetHb) und Carboxyhämoglobin (COHb) der Tierversuche dargestellt. Aus den verwendeten sechs Wellenlängen ergeben sich 56 mögliche Kombinationen, um ein Feature zu erhalten. Es werden hier jedoch nur 28 Features dargestellt, da auf die Darstellung der jeweiligen inversen Features verzichtet wird. In diesen findet sich kein visueller Mehrwert. Zu jedem Feature sind sechs Subplots in zwei Reihen gezeigt. In der oberen Reihe wird der Wert des Features farblich kodiert gegen je zwei Referenzen aufgetragen. In der unteren Reihe wird das Feature gegen je eine Referenz aufgetragen, während die Versuchstiere farblich kodiert werden.

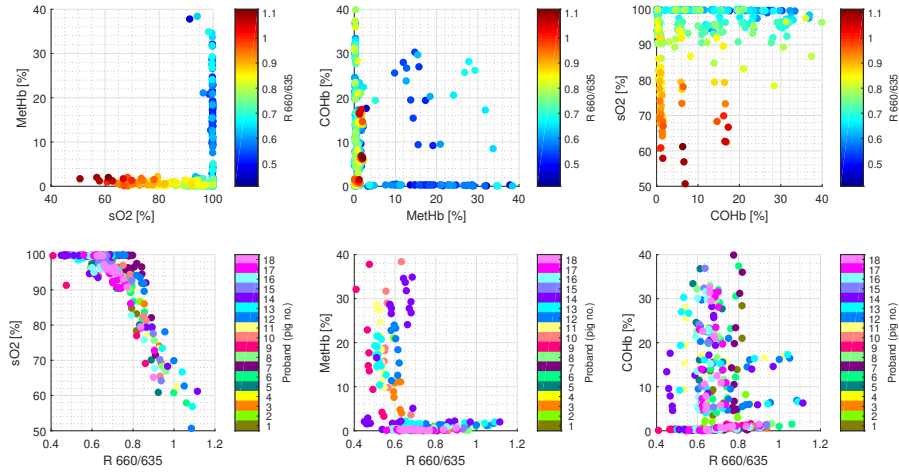


Abbildung A.31 – Feature $R_{660/635}$ der Tierversuche.

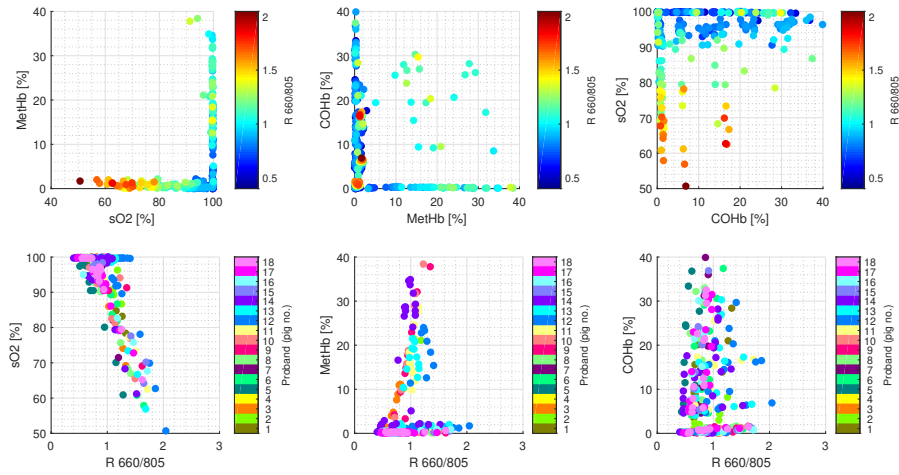


Abbildung A.32 – Feature $R_{660/805}$ der Tierversuche.

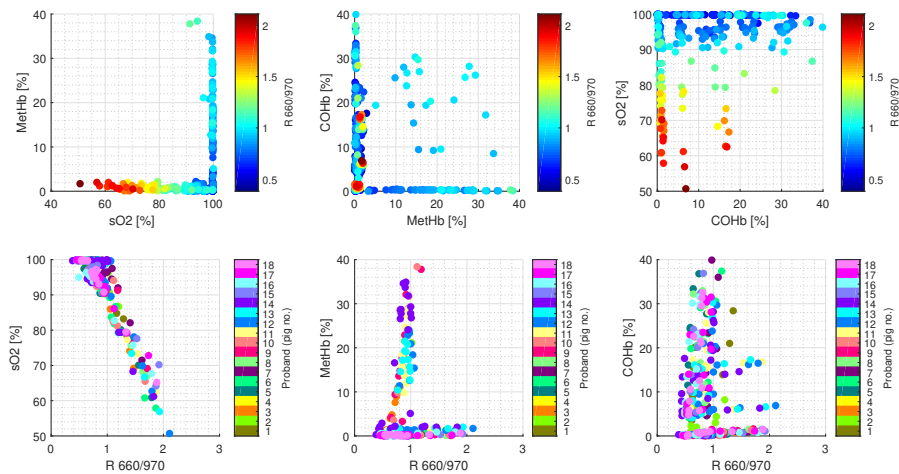
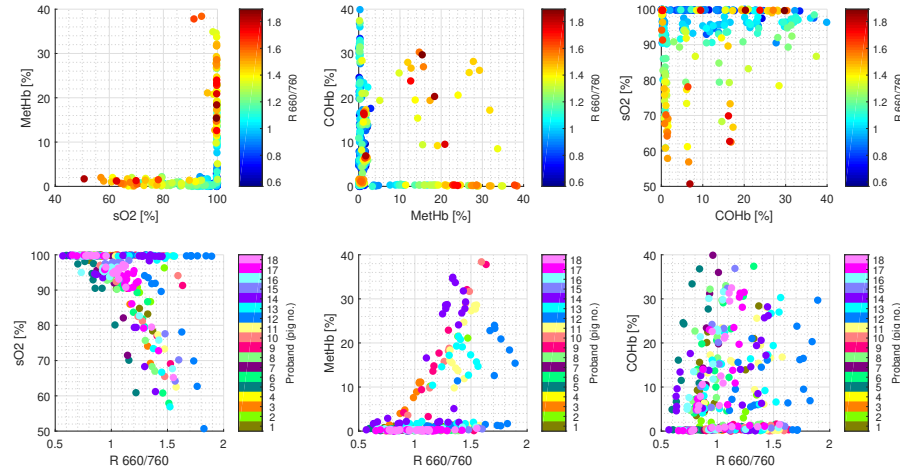
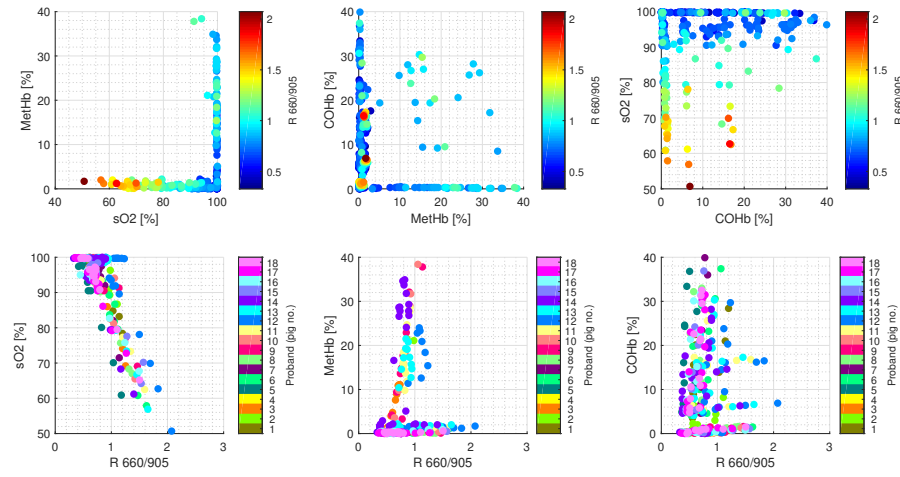
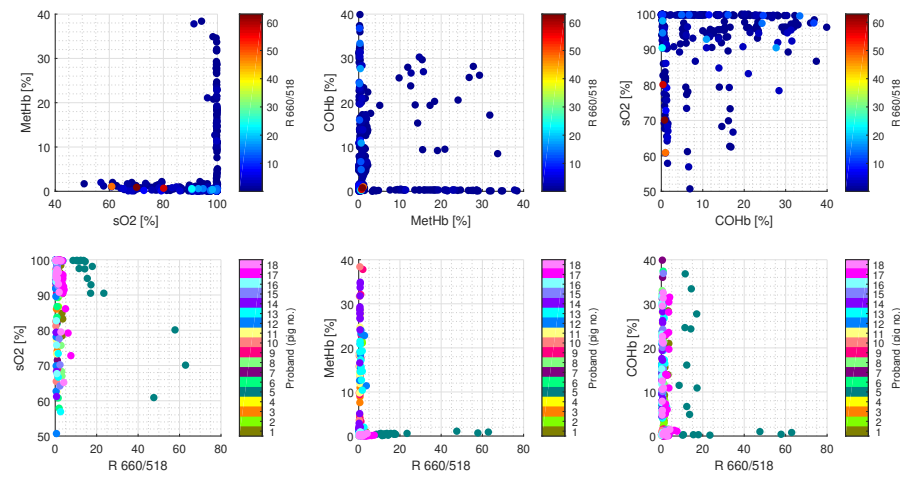


Abbildung A.33 – Feature $R_{660/970}$ der Tierversuche.


Abbildung A.34 – Feature $R_{660/760}$ der Tierversuche.

Abbildung A.35 – Feature $R_{660/905}$ der Tierversuche.

Abbildung A.36 – Feature $R_{660/518}$ der Tierversuche.

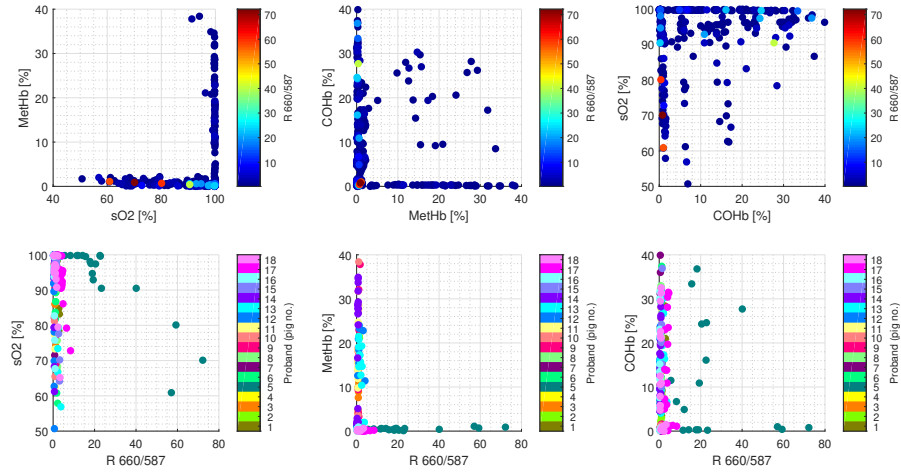


Abbildung A.37 – Feature $R_{660/587}$ der Tierversuche.

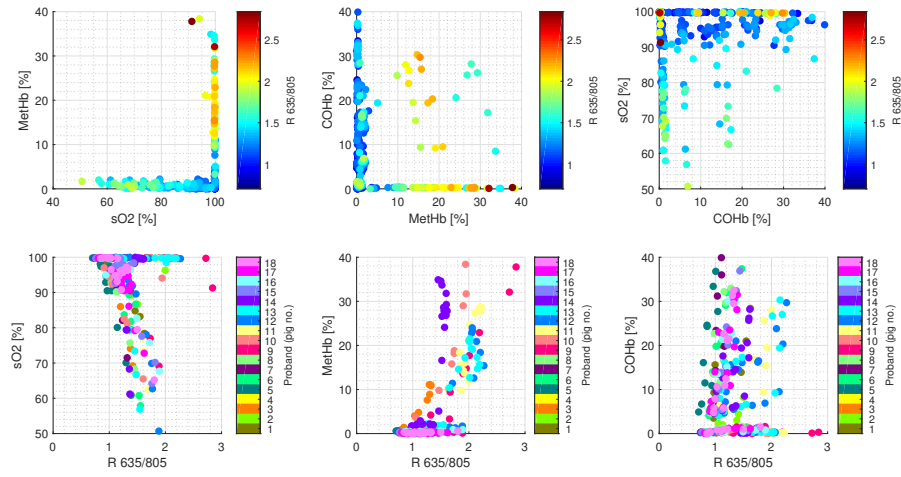


Abbildung A.38 – Feature $R_{635/805}$ der Tierversuche.

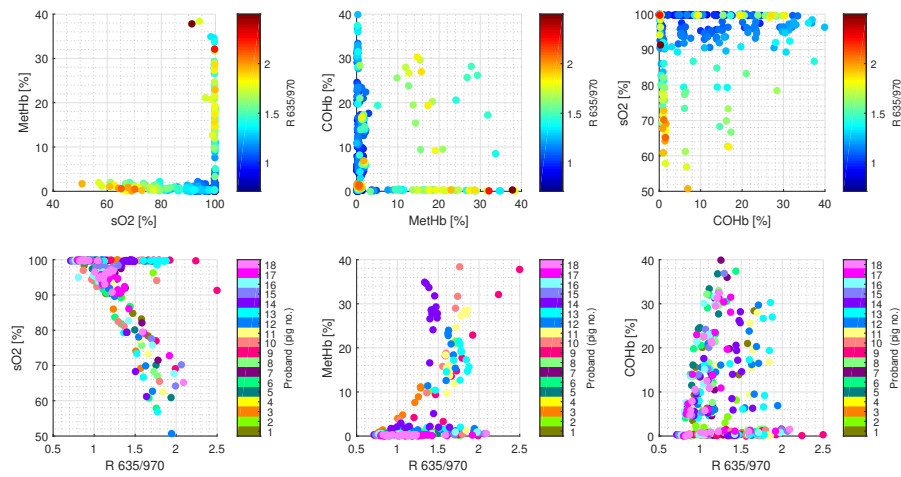
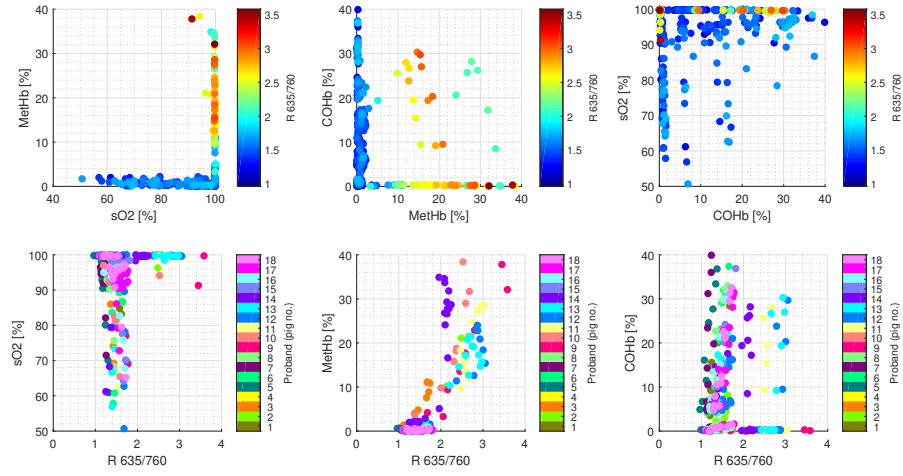
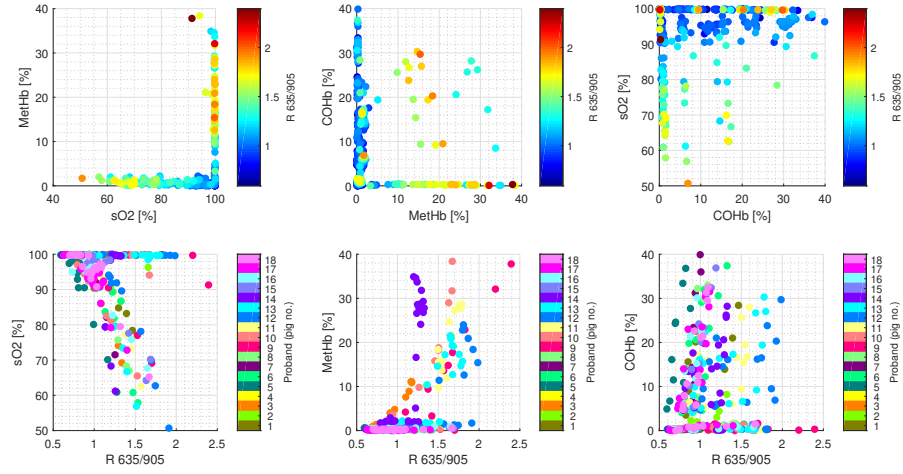
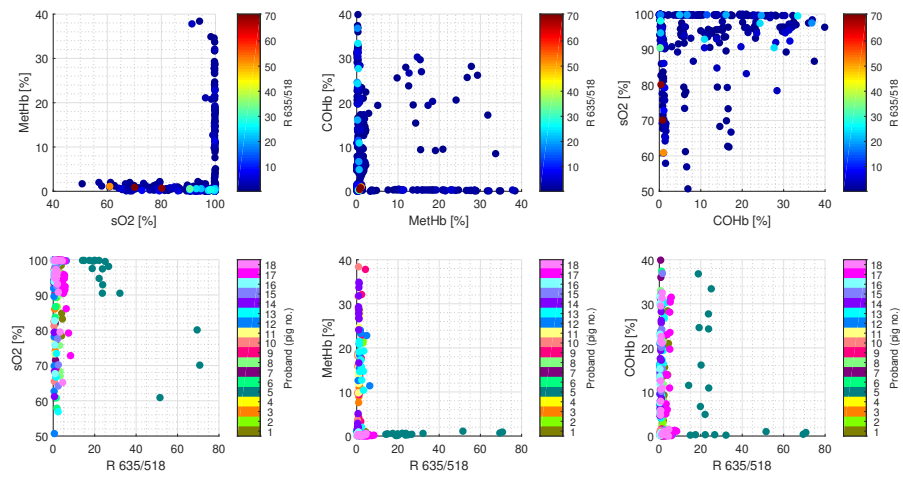


Abbildung A.39 – Feature $R_{635/970}$ der Tierversuche.


Abbildung A.40 – Feature $R_{635/760}$ der Tierversuche.

Abbildung A.41 – Feature $R_{635/905}$ der Tierversuche.

Abbildung A.42 – Feature $R_{635/518}$ der Tierversuche.

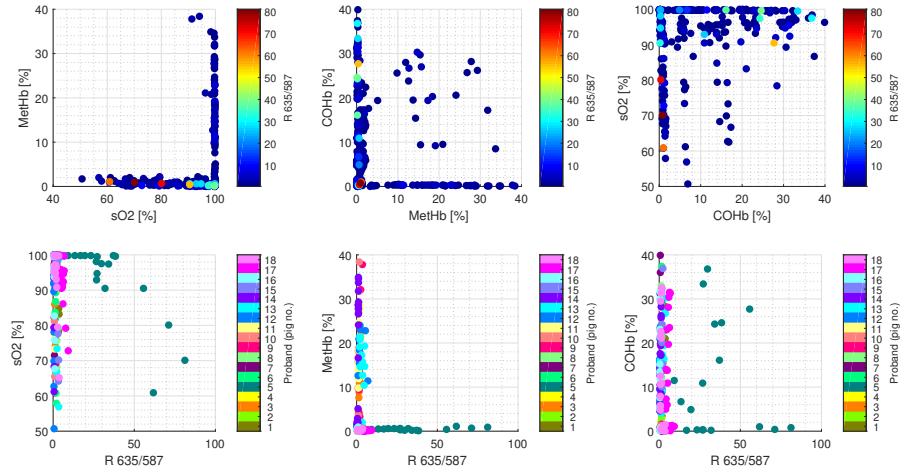


Abbildung A.43 – Feature $R_{635/587}$ der Tierversuche.

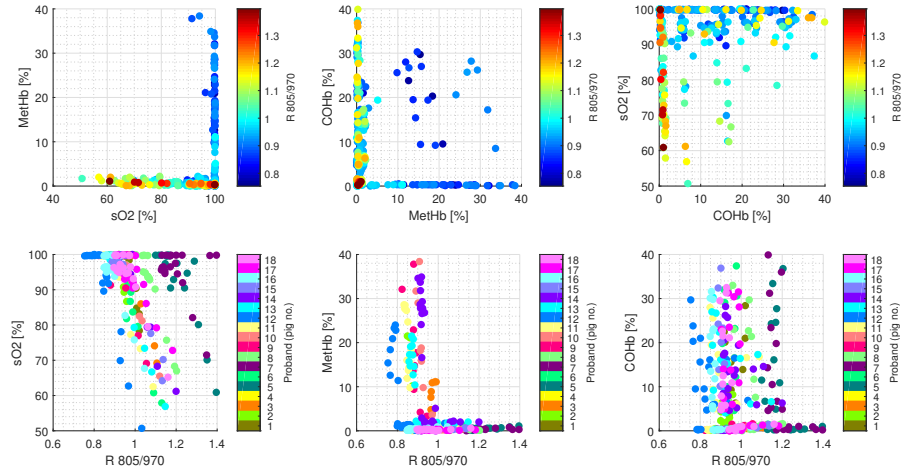


Abbildung A.44 – Feature $R_{805/970}$ der Tierversuche.

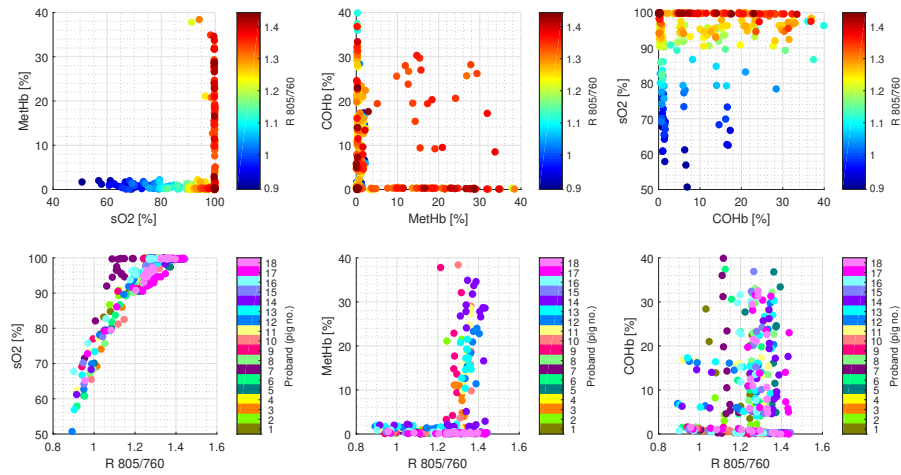
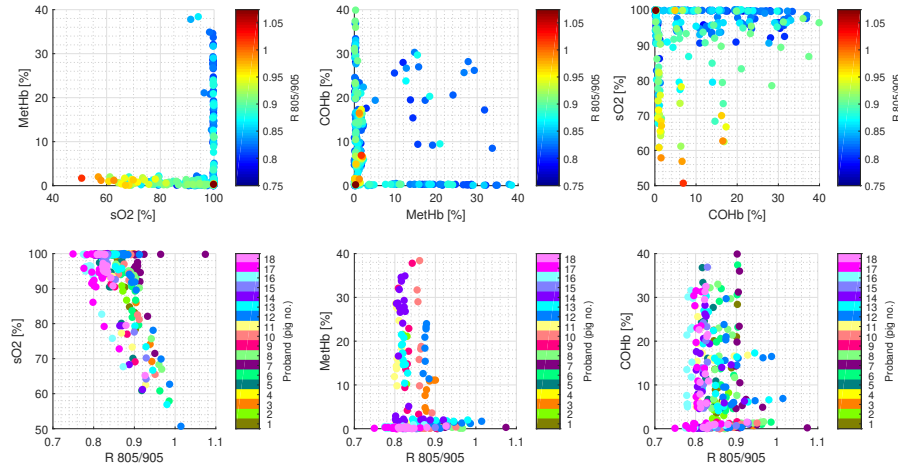
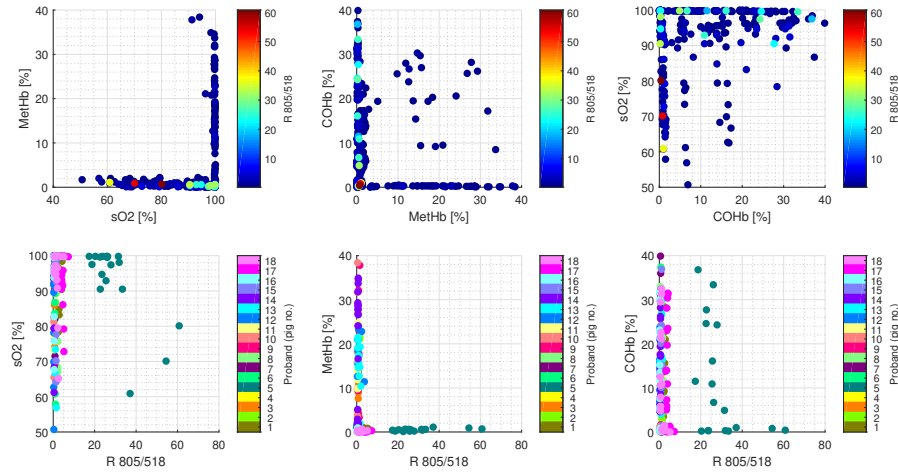
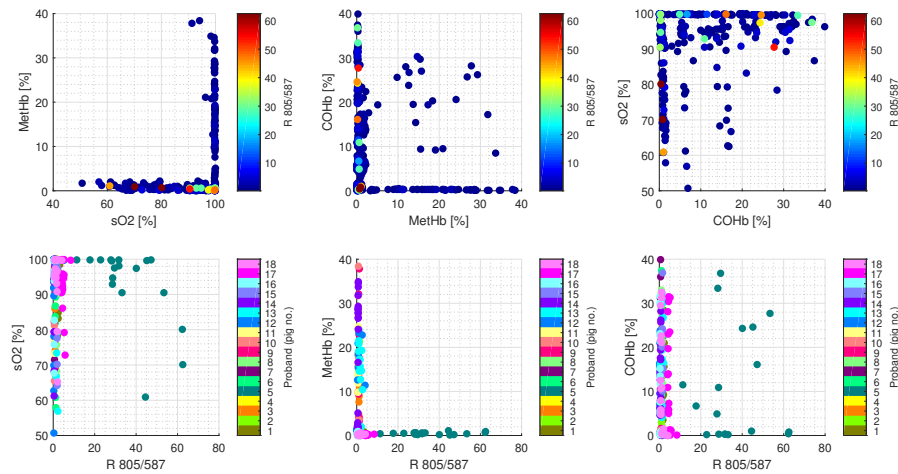


Abbildung A.45 – Feature $R_{805/760}$ der Tierversuche.


Abbildung A.46 – Feature $R_{805/905}$ der Tierversuche.

Abbildung A.47 – Feature $R_{805/518}$ der Tierversuche.

Abbildung A.48 – Feature $R_{805/587}$ der Tierversuche.

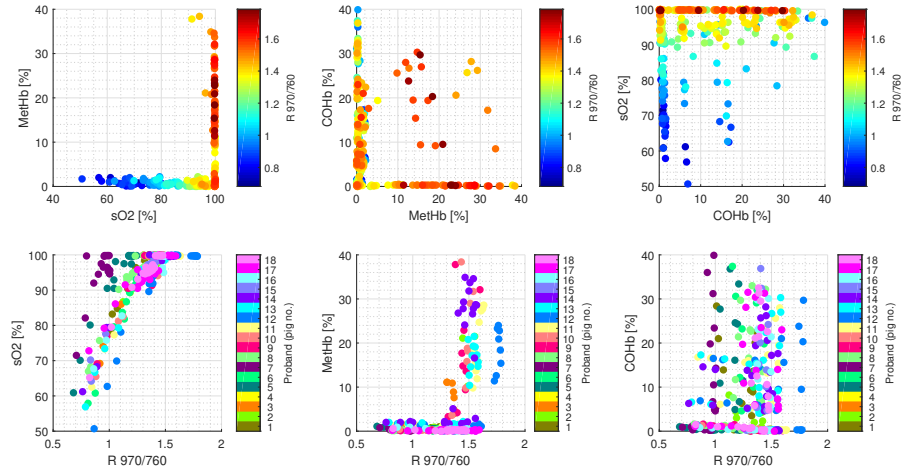


Abbildung A.49 – Feature $R_{970/760}$ der Tierversuche.

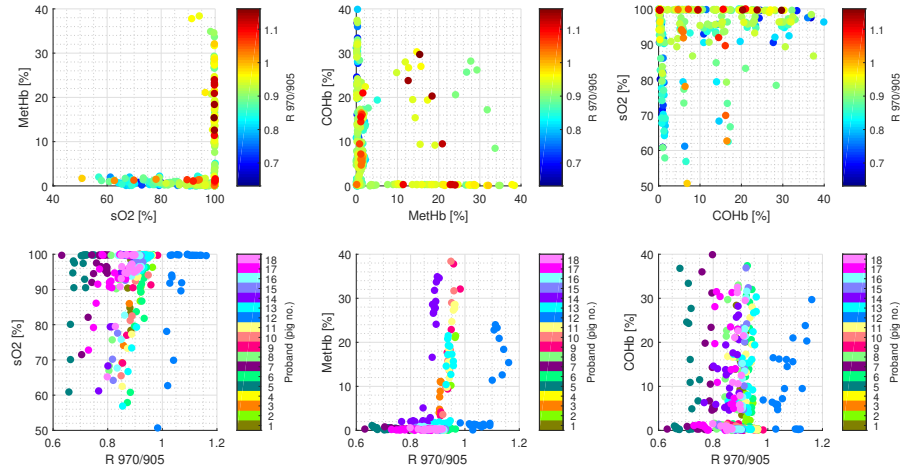


Abbildung A.50 – Feature $R_{970/905}$ der Tierversuche.

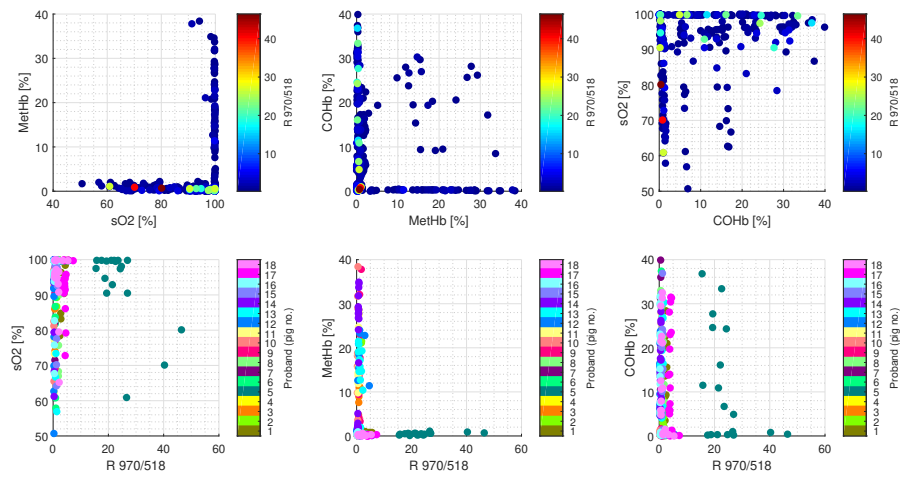
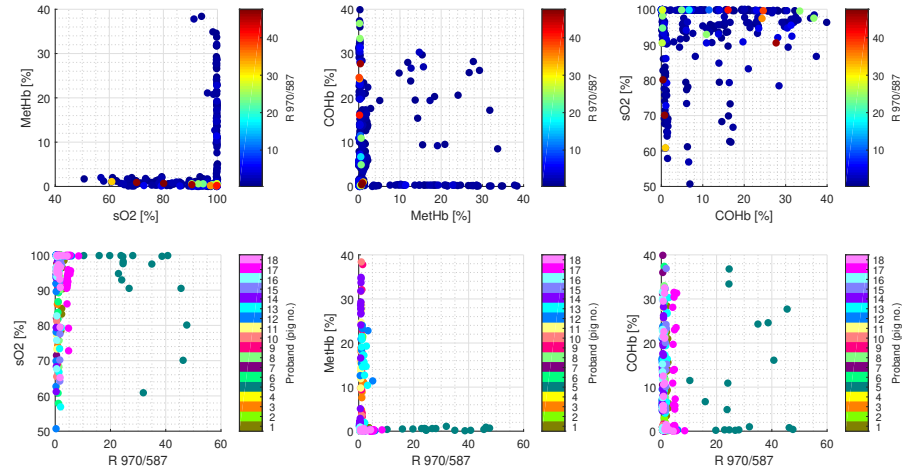
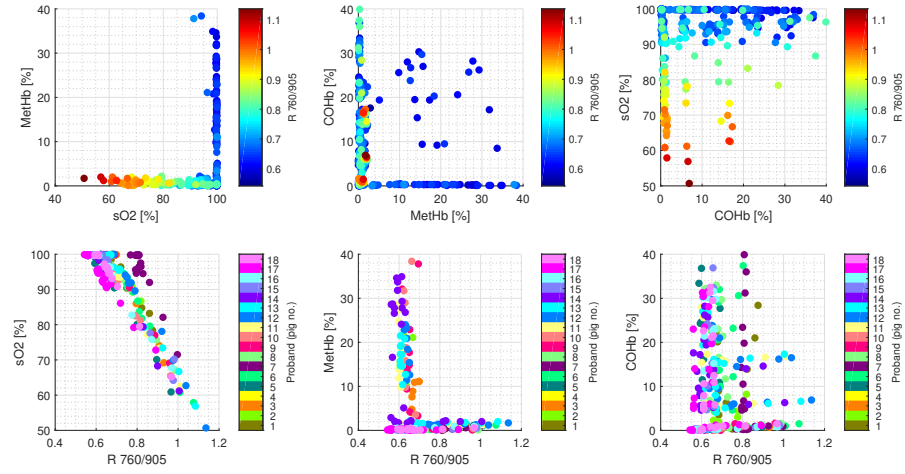
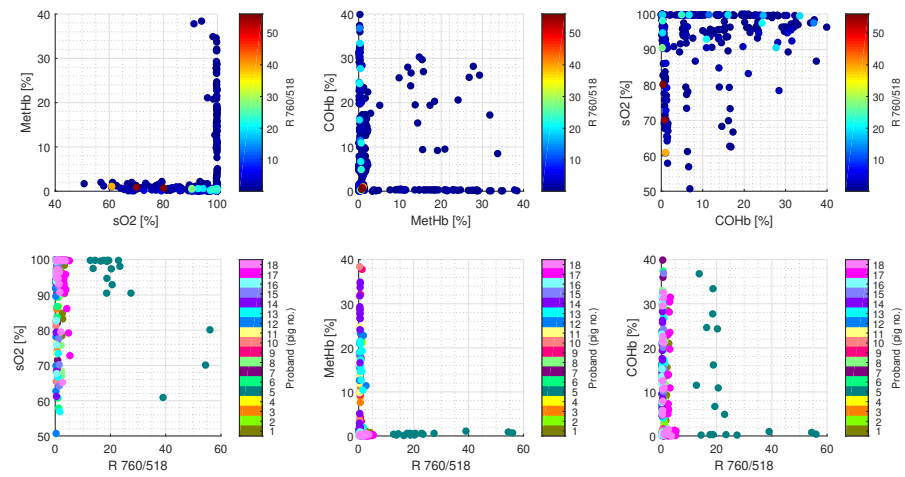


Abbildung A.51 – Feature $R_{970/518}$ der Tierversuche.


Abbildung A.52 – Feature $R_{970/587}$ der Tierversuche.

Abbildung A.53 – Feature $R_{760/905}$ der Tierversuche.

Abbildung A.54 – Feature $R_{760/518}$ der Tierversuche.

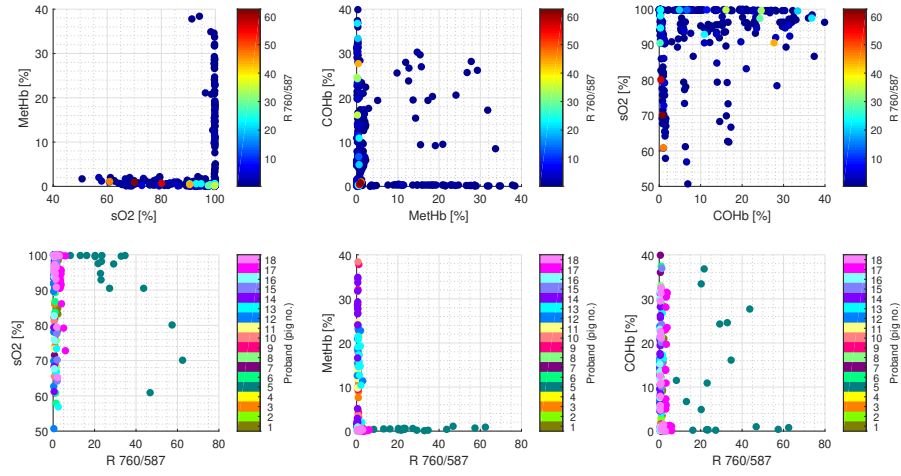


Abbildung A.55 – Feature $R_{760/587}$ der Tierversuche.

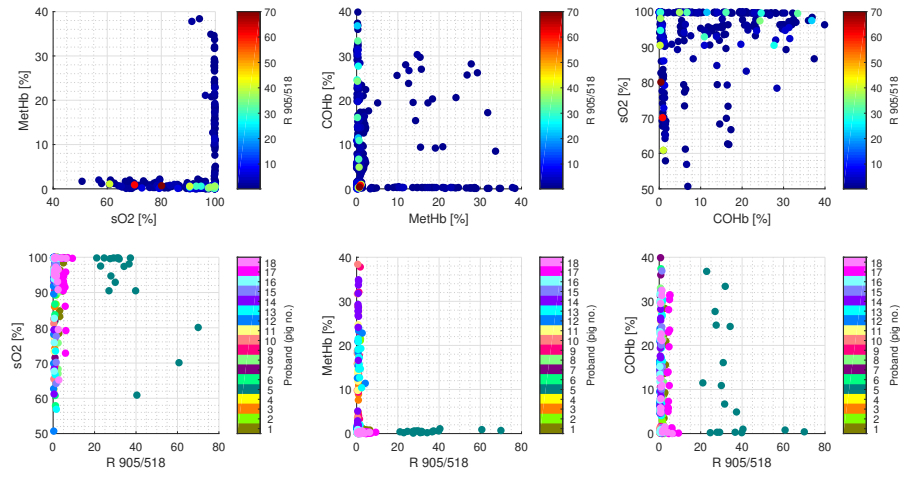


Abbildung A.56 – Feature $R_{905/518}$ der Tierversuche.

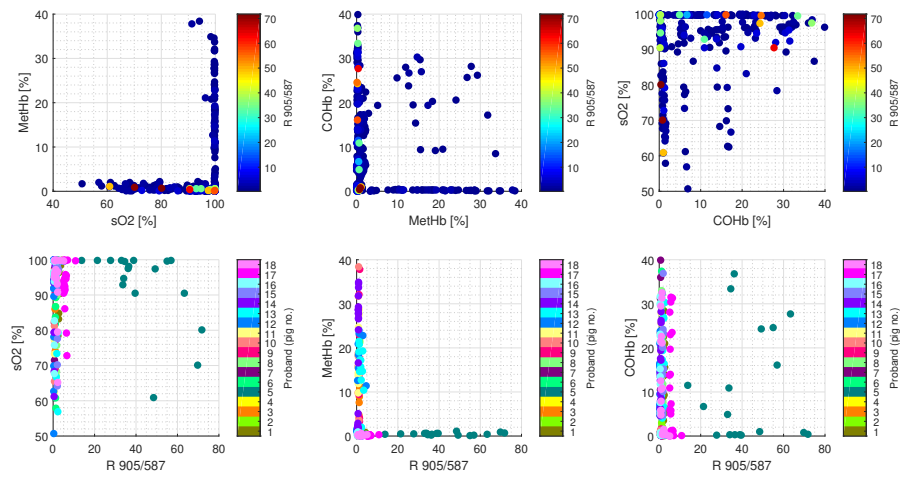


Abbildung A.57 – Feature $R_{905/587}$ der Tierversuche.

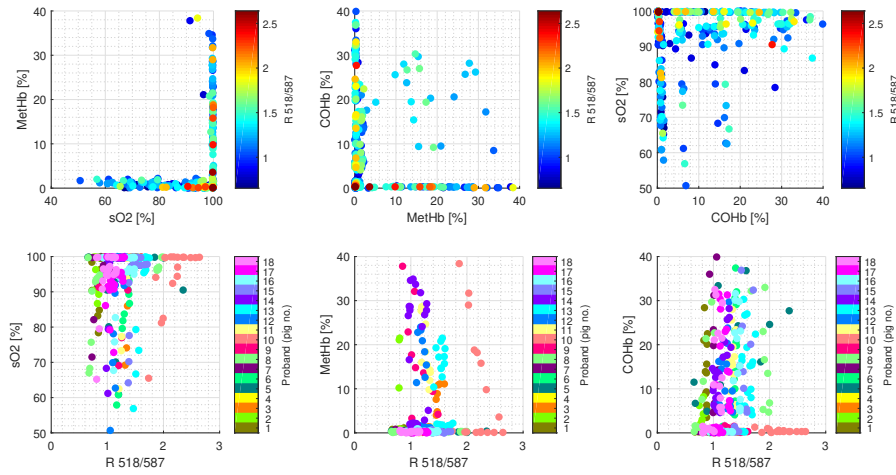


Abbildung A.58 – Feature $R_{518/587}$ der Tierversuche.

A.3 Bland-Altman-Statistik

Die in dieser Arbeit genutzte Statistik nach Bland und Altman [AB83] wird genutzt, um zwei Messmethoden gegeneinander zu vergleichen. Wenn nicht anderes angegeben, wird in dieser Arbeit eine nichtinvasive gegen eine invasive Methode verglichen, die zugleich als Referenz dient.

Die Abbildung A.59 zeigt einen exemplarischen Bland-Altman-Plot zweier Variablen x und y , wobei x der Referenzgröße entspricht. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Farben rot und blau auf das Geschlecht der Probanden: rot entspricht weiblich, blau männlich. Im linken Plot ist y gegen x aufgetragen, um eine Korrelation zwischen den Variablen beurteilen zu können. Die diagonal eingefärbten Balken dienen als optische Hilfe, um den absoluten Fehler besser einschätzen zu können. Wenn nicht anderes angegeben, entspricht grün ± 0.5 , gelb ± 1.0 und rot ± 1.5 . Im rechten Plot ist der eigentliche Bland-Altman-Plot dargestellt, der die Differenz der beiden Stichproben gegen den Mittelwert der Stichproben darstellt. Es sei an dieser Stelle betont, dass auf der Abszisse der Mittelwert zwischen den Variablen x und y dargestellt ist, nicht die Referenzgröße x .

Es werden die folgenden beschreibenden Größen genutzt:

- R^2

Der quadratische Korrelationskoeffizient R^2 nach PEARSON zweier Variablen x und y sei definiert als:

$$R^2 = \left(\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \right)^2 \quad (\text{A.1})$$

Dabei sind:

$$\begin{aligned} \bar{x} & \text{ Mittelwert aller } x: \bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \\ \bar{y} & \text{ Mittelwert aller } y: \bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i \end{aligned}$$

Der quadratische Korrelationskoeffizient wird auch als Bestimmtheitsmaß bezeichnet und wird zur quantitativen Beurteilung der Güte einer Regression genutzt.

- RMSE (Root Mean Square Error) sei definiert als:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2} \quad (\text{A.2})$$

Dabei sind:

x Sollwert
 y Istwert

- linFit
 Es wird eine lineare Regression zwischen den Größen x und y durchgeführt und deren Steigung sowie Ordinatenabschnitt angegeben.
- Precision
 Die Precision gibt den RMSE der linearen Regression an.
- Bias
 Mittlere Abweichung der gemessenen Größe y zum Sollwert x :

$$Bias = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i - x_i \quad (\text{A.3})$$

- Standardabweichung

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (\text{A.4})$$

Dabei ist:

\bar{x} Mittelwert aller x : $\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$

- Limit of agreement
 Das Limit of agreement bzw. 95 % Akzeptanzkriterium berechnet sich aus:
 $BIAS \pm 1.96 \cdot SD$

Bland Altman

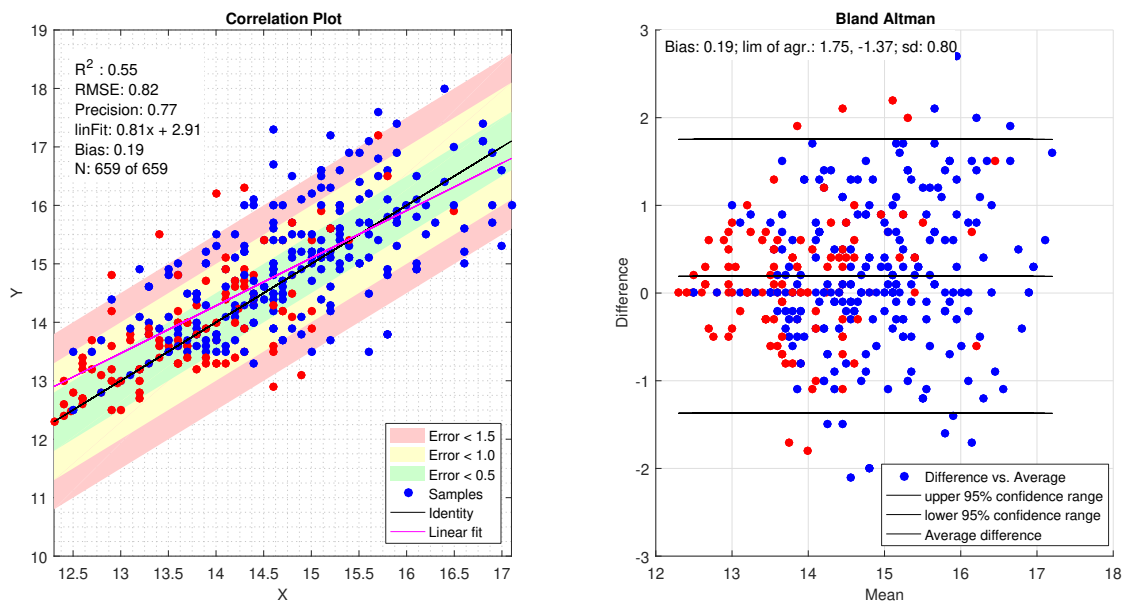


Abbildung A.59 – Exemplarischer Bland-Altman-Plot mit zugehöriger Statistik zweier unabhängiger Variablen x und y . Links ist die Variable y gegen die Variable x aufgetragen. Die Farben rot und blau stellen typischerweise zwei Gruppen dar: rot entspricht weiblich, blau männlich. Rechts ist der entsprechende Bland-Altman-Plot nach [AB83] dargestellt. Auf der Abszisse wird der Mittelwert aus x und y je Messpunkt und auf der Ordinate die Differenz je Messpunkt dargestellt.

A.4 Ergänzende Plots zu den Tierversuchen

Ergänzend zu den Ergebnissen aus Abschnitt 4.3.2 bis 4.3.4 sind hier im Folgenden die einzelnen Plots der Fittings auf verschiedene Blutderivate dargestellt. Bei den folgenden Plots sind die verschiedenen Versuchstiere farblich kodiert. In den Plots, in denen die gefitteten Werte gegen die Referenz aufgetragen sind, sind die farblichen Fehlerbänder in einer Breite von $\pm 2.5\%$ (grün), $\pm 5\%$ (gelb) und $\pm 10\%$ (rot) aufgetragen.

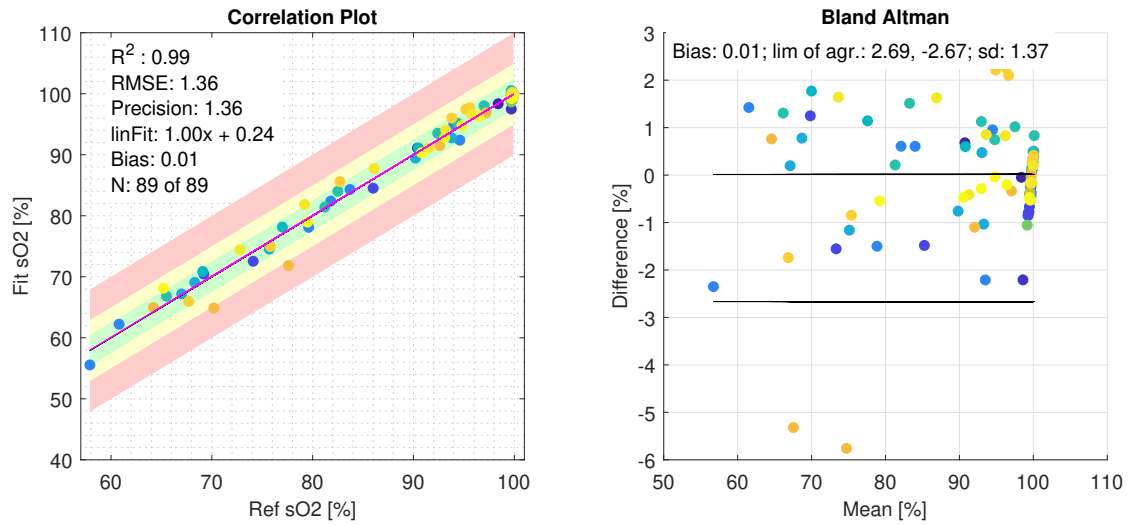


Abbildung A.60 – sO_2 -Evaluation ohne Existenz von MetHb bzw. COHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{660/905}$, $R_{635/970}$.

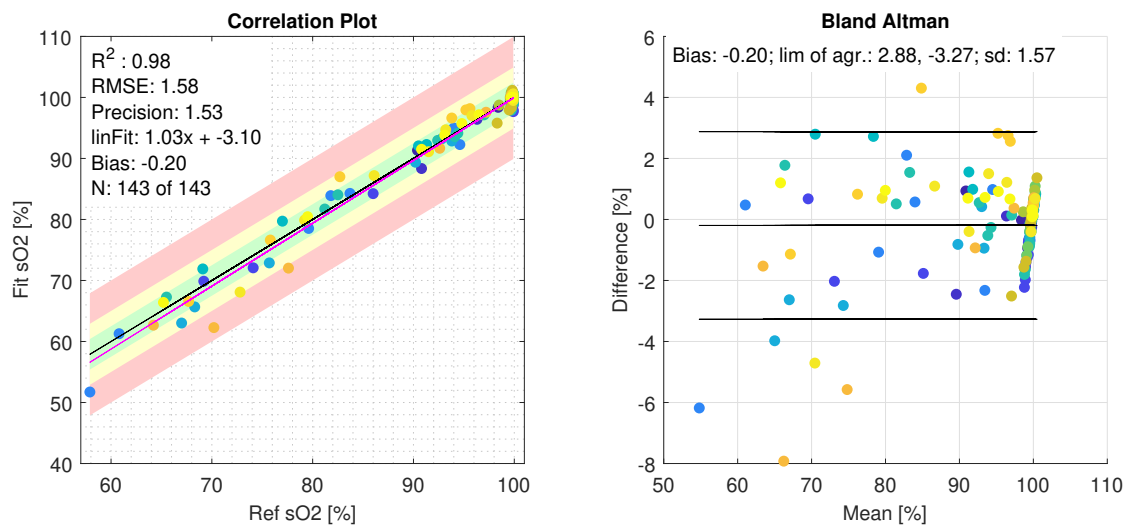


Abbildung A.61 – sO_2 -Evaluation mit der Existenz von MetHb, jedoch ohne Existenz von COHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{970/760}$.

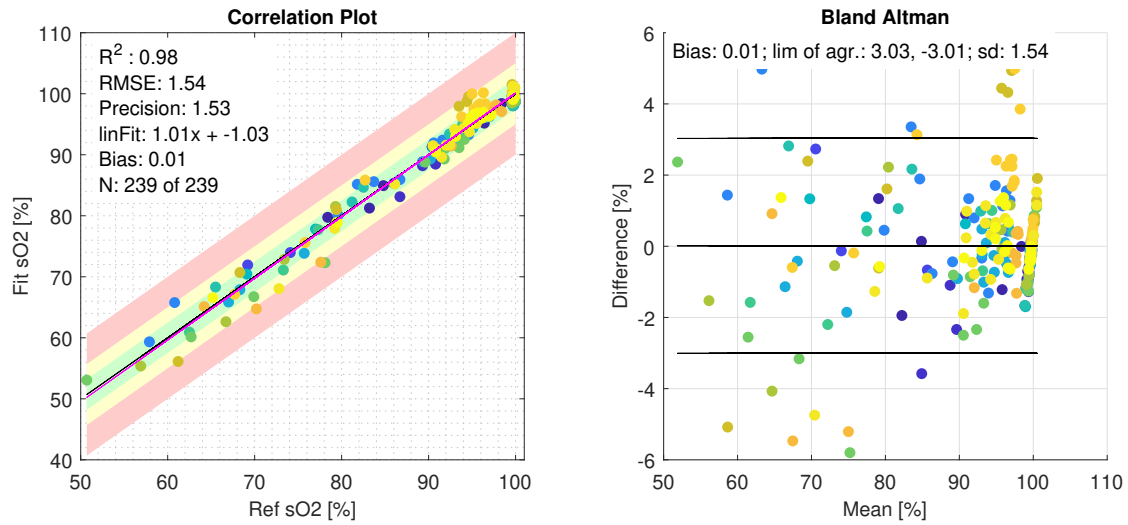


Abbildung A.62 – sO₂-Evaluation mit der Existenz von COHb, jedoch ohne Existenz von MetHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/905}$, $R_{970/905}$.

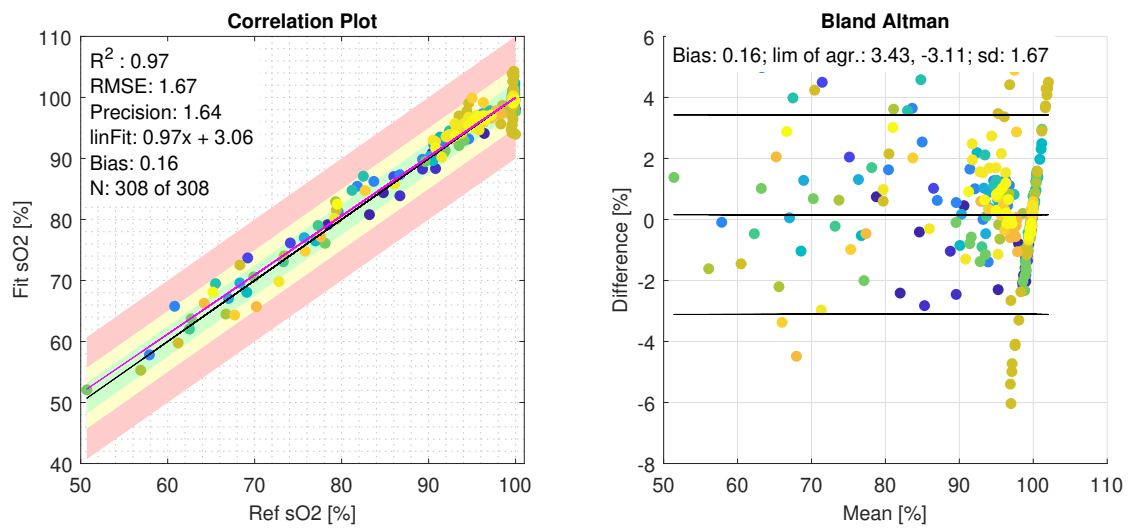


Abbildung A.63 – sO₂-Evaluation mit der Existenz von MetHb und COHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/970}$, $R_{635/905}$, $R_{805/760}$, $R_{760/905}$.

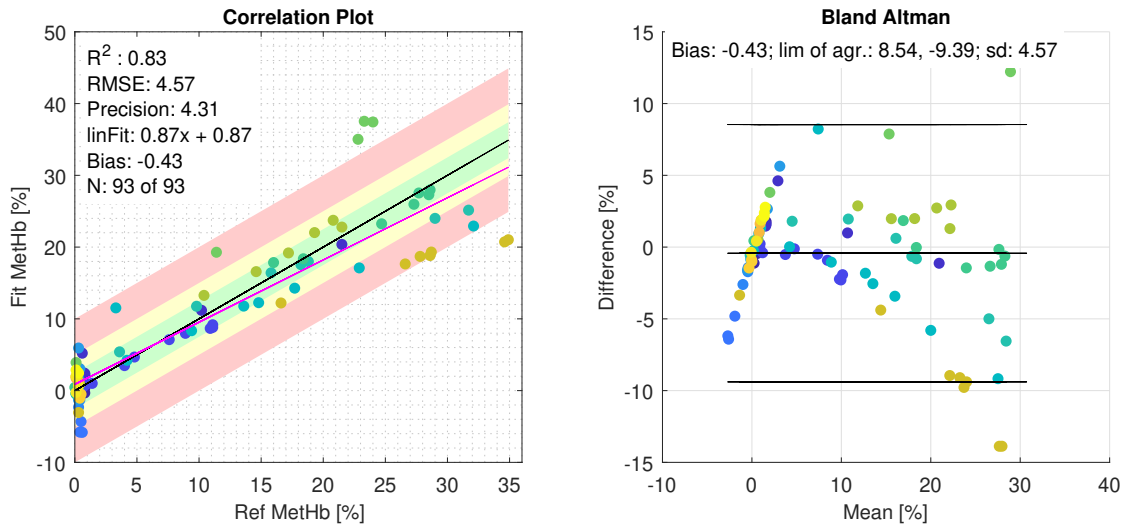


Abbildung A.64 – MetHb-Evaluation ohne sO_2 -Entsättigung oder COHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/760}$, $R_{970/905}$.

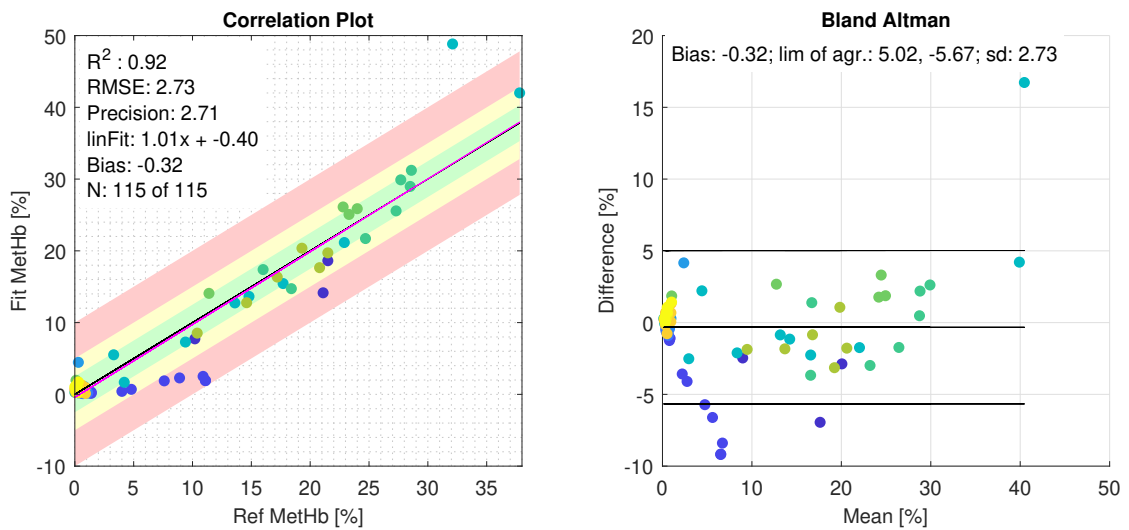


Abbildung A.65 – MetHb-Evaluation mit sO_2 -Entsättigung, ohne COHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{635/760}$, $R_{635/905}$, $R_{805/970}$, $R_{805/905}$.

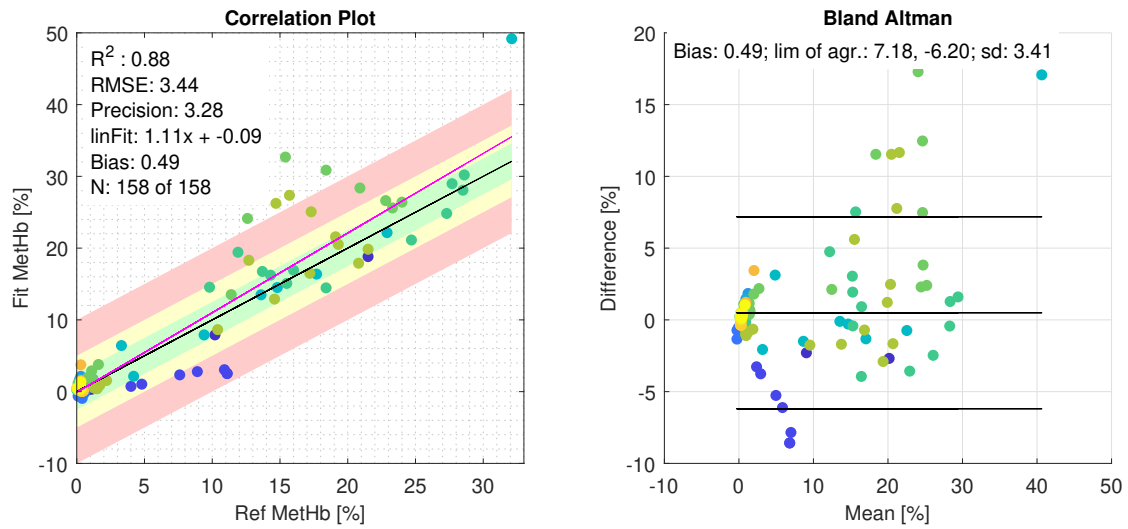


Abbildung A.66 – MetHb-Evaluation mit COHb, ohne sO₂-Entsättigung. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{635/760}$, $R_{805/970}$, $R_{970/905}$.

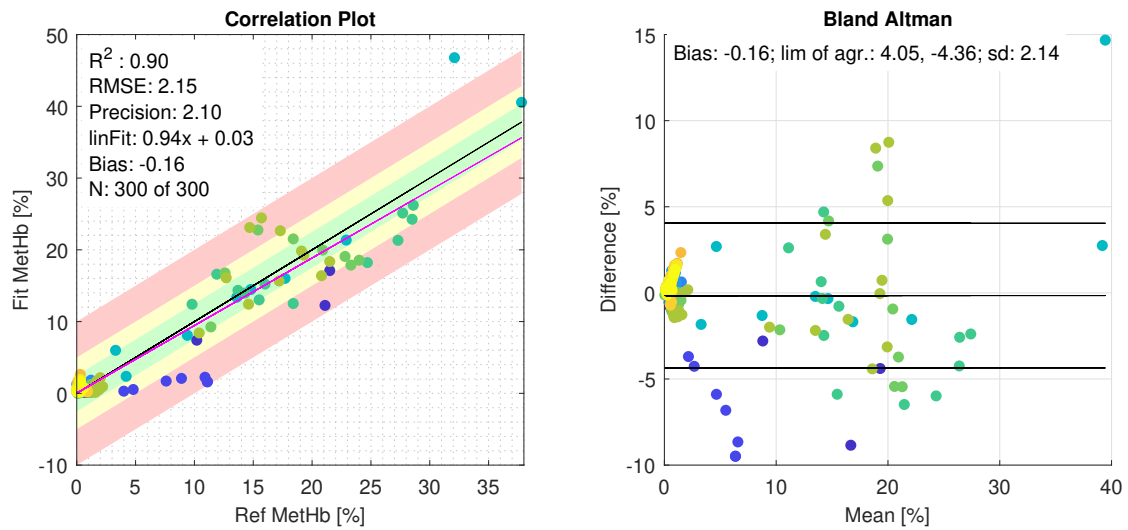


Abbildung A.67 – MetHb-Evaluation mit sO₂-Entsättigung und COHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/805}$, $R_{635/805}$, $R_{635/760}$.

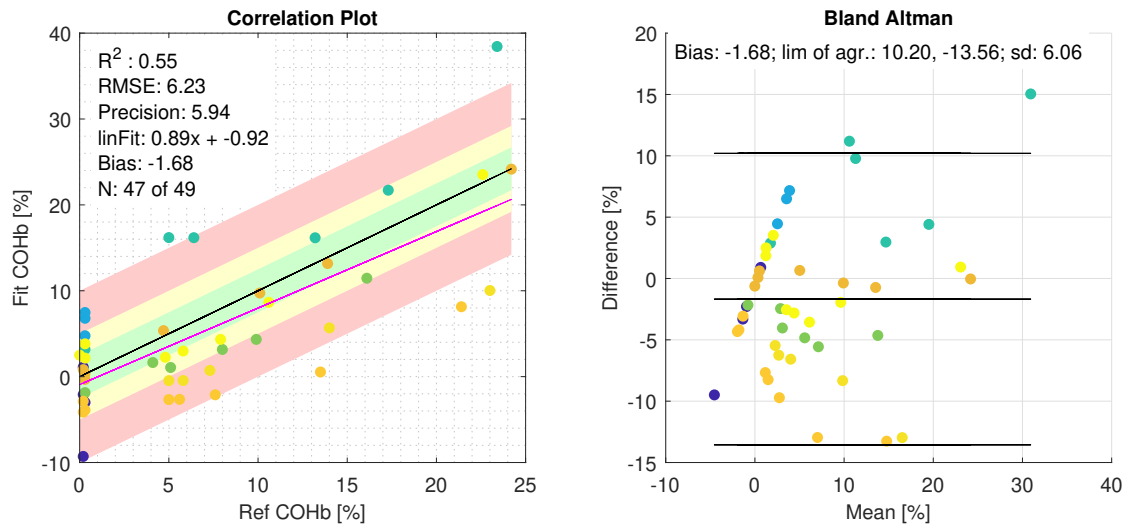


Abbildung A.68 – COHb-Evaluation ohne sO₂-Entsättigung oder MethHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/805}$, $R_{660/970}$, $R_{635/805}$, $R_{760/905}$.

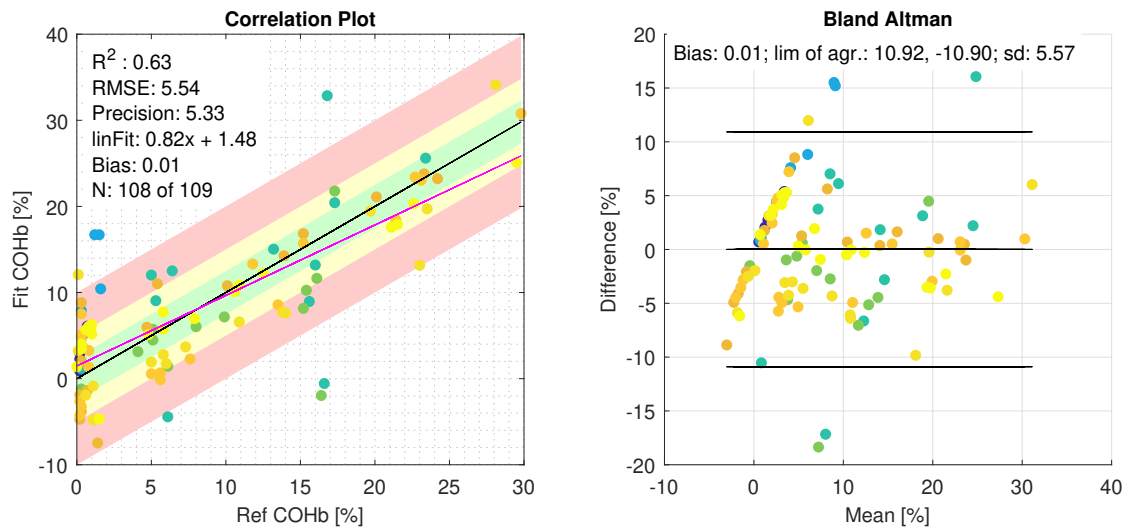


Abbildung A.69 – COHb-Evaluation mit sO₂-Entsättigung, ohne MethHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$.

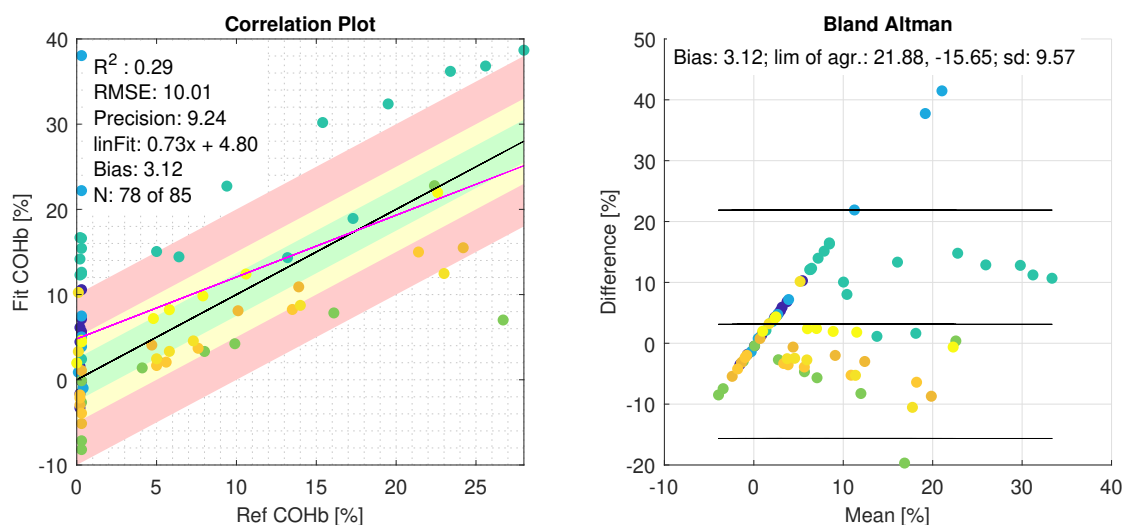


Abbildung A.70 – COHb-Evaluation mit MetHb, ohne sO₂-Entsättigung. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$.

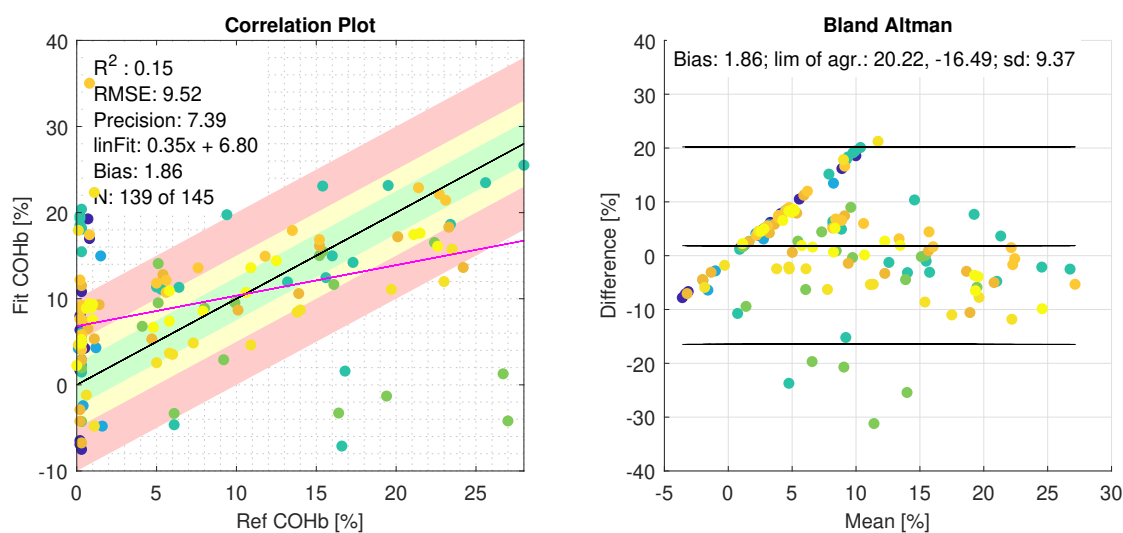


Abbildung A.71 – COHb-Evaluation mit sO₂-Entsättigung und MetHb. LOOCV durchgeführt mit linearer Regression und den Features $R_{660/635}$, $R_{660/970}$, $R_{635/970}$, $R_{805/905}$.

A.5 Ergänzendes Material

Tabelle A.1 – Mit einem Spektrometer bestimmte Wellenlängen eines Masimo Sensors „R1 25L“: Wellenlänge der maximalen Amplitude (Max), des Schwerpunktes (Centroid) und die Halbwertsbreite (FWHM). Daten bereitgestellt von bluepoint MEDICAL GmbH & Co. KG.

| # | Max [nm] | Centroid [nm] | FWHM [nm] |
|---|----------|---------------|-----------|
| 1 | 647 | 645 | 19 |
| 2 | 659 | 658 | 21 |
| 3 | 725 | 723 | 25 |
| 4 | 804 | 800 | 33 |
| 5 | 904 | 904 | 53 |
| 6 | 972 | 963 | 38 |
| 7 | 1 170 | 1 161 | 39 |
| 8 | 1 302 | 1 286 | 77 |

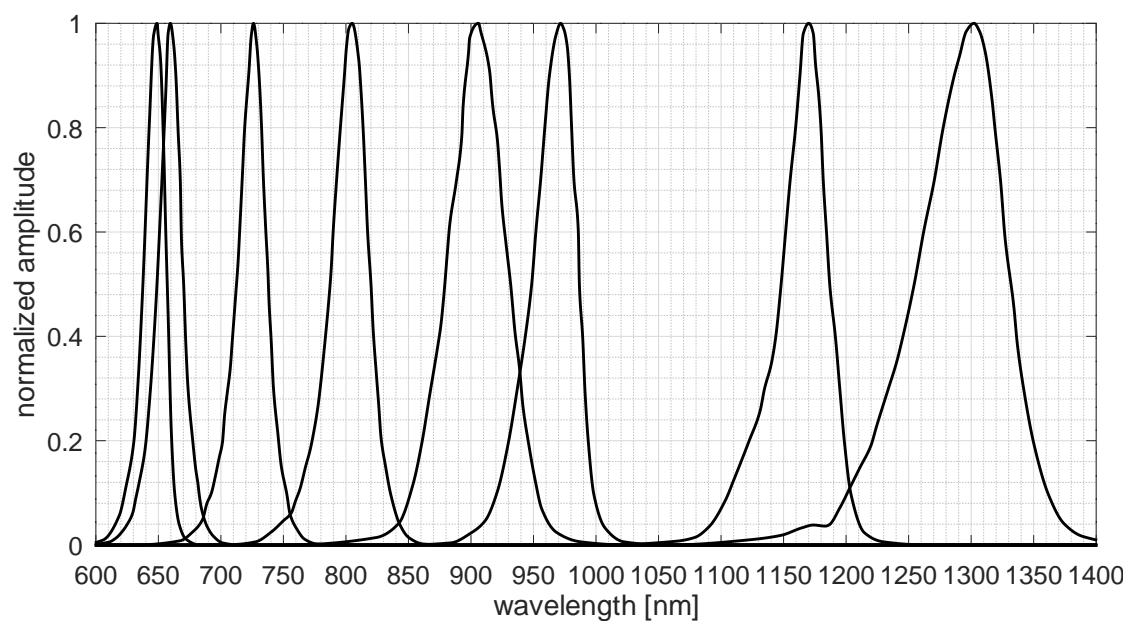


Abbildung A.72 – Normalisierte Spektren eines Masimo Sensors „R1 25L“. Daten bereitgestellt von bluepoint MEDICAL GmbH & Co. KG.

A.6 Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder wesentlichen Inhalt aus anderen Werken entnommen wurden, mit Quellenangabe kenntlich gemacht habe. Ein Verfahren zur Erlangung der Promotion wurde bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt und die vorgelegte Dissertation wurde bisher nicht in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Groß Grönau, 26. Juni 2019

Helge Gewiß

Literatur

- [AB83] D. G. Altman and J. M. Bland. “Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies”. In: *Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)* 32.3 (Sept. 1983), p. 307. ISSN: 00390526. DOI: 10.2307/2987937.
- [Abo11] K. Abo Alam. “Fuzzy logic hemoglobin sensors”. Dissertation. Karlsruhe: Karlsruhe Institute of Technology, 2011.
- [Ade+18] A. Adel et al. “Accuracy and trending of non-invasive hemoglobin measurement during different volume and perfusion statuses”. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 32.6 (Jan. 2018), pp. 1025–1031. DOI: 10.1007/s10877-018-0101-z.
- [Akt+05] K. Aktories u. a. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2005. ISBN: 9783437444906.
- [Ald02] T. K. Aldrich. “Non-invasive carboxyhemoglobin analyzer”. US Patent 6,397,093. May 2002.
- [Alh+18] S. Alharbi et al. “Oxygen Saturation Measurements from Green and Orange Illuminations of Multi-Wavelength Optoelectronic Patch Sensors”. In: *Sensors* 19.1 (Dec. 2018), p. 118. DOI: 10.3390/s19010118.
- [Ami+07] O. Amir et al. “Continuous Noninvasive Glucose Monitoring Technology Based on Occlusion Spectroscopy”. In: *Journal of Diabetes Science and Technology* 1.4 (July 2007), pp. 463–469. DOI: 10.1177/193229680700100403.
- [AMJ16] J. C. Alexander, A. Minhajuddin, and G. P. Joshi. “Comparison of smart-phone application-based vital sign monitors without external hardware versus those used in clinical practice: a prospective trial”. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 31.4 (May 2016), pp. 825–831. DOI: 10.1007/s10877-016-9889-6.
- [Ard+14] S. Ardin et al. “Comparison of three noninvasive methods for hemoglobin screening of blood donors”. In: *Transfusion* 55.2 (Aug. 2014), pp. 379–387. DOI: 10.1111/trf.12819.
- [Avc+18] G. Avcioglu et al. “Comparison of noninvasive and invasive point-of-care testing methods with reference method for hemoglobin measurement”. In: *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 32.3 (Aug. 2018), e22309. ISSN: 1098-2825. DOI: 10.1002/jcla.22309.

- [Bar+06] S. J. Barker et al. "Measurement of Carboxyhemoglobin and Methemoglobin by Pulse Oximetry: A Human Volunteer Study". In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 105.5 (Nov. 2006), pp. 892–897. ISSN: 0003-3022.
- [Bar02] S. J. Barker. "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models." In: *Anesth Analg* 95.4 (Oct. 2002), p. 967.
- [Bas+14] A. Bassols et al. "The pig as an animal model for human pathologies: A proteomics perspective". In: *PROTEOMICS - Clinical Applications* 8.9-10 (Oct. 2014), pp. 715–731. DOI: 10.1002/prca.201300099.
- [Bau+15] W. Baulig et al. "Accuracy of non-invasive continuous total hemoglobin measurement by Pulse CO-Oximetry in severe traumatized and surgical bleeding patients". In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 31.1 (Dec. 2015), pp. 177–185. DOI: 10.1007/s10877-015-9816-2.
- [BB08] S. J. Barker and J. J. Badal. "The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry". In: *Current Opinion in Anaesthesiology* 21.6 (Dec. 2008), pp. 805–810. DOI: 10.1097/aco.0b013e328316bb6f.
- [Bis06] C. M. Bishop. *Pattern Recognition and Machine Learning*. New York: Springer, 2006. ISBN: 9780387310732.
- [Bra64] G. Braunitzer. "The molecular weight of human haemoglobin." In: *Bibliotheca haematologica* 18 (1964), pp. 59–60.
- [Bru+15] M. Bruegel et al. "Comparison of five automated hematology analyzers in a university hospital setting: Abbott Cell-Dyn Sapphire, Beckman Coulter DxH 800, Siemens Advia 2120i, Sysmex XE-5000, and Sysmex XN-2000". In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 53.7 (Jan. 2015). DOI: 10.1515/cclm-2014-0945.
- [Brü14] J. P. Brüning. "Concept development of an algorithm for non-invasive methemoglobin (MetHb) measurement using multiwavelength pulse spectrophotometry". Master's thesis. Universität zu Lübeck und Hochschule Lübeck, June 4, 2014.
- [BSW56] G. Brecher, M. Schneiderman, and G. Z. Williams. "Evaluation of Electronic Red Blood Cell Counter". In: *American Journal of Clinical Pathology* 26.12 (12 Dec. 1956), pp. 1439–1449. ISSN: 0002-9173. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/26.12.1439>.
- [BWS13] R. Böhmer, B. Wolcke und T. Schneider. *Taschenatlas Rettungsdienst: Der ständige Begleiter im Rettungs- und Notarztdienst*. Bd. 10. Gau-Bischofsheim: Naseweis Verlag, 2013. ISBN: 9783939763109.
- [BY11] C. R. Baker Jr and T. J. Yorkey. "Method and apparatus for estimating a physiological parameter". US Patent 7,931,599. 2011.
- [Che+89] P. W. Cheung et al. "Feedback-controlled method and apparatus for processing signals used in oximetry". US Patent 4,819,646. Apr. 1989.

-
- [Che90] F. W. Cheney. “The ASA closed claims study after the pulse oximeter: a preliminary look”. In: *ASA Newsletter* 54.2 (1990), p. 11.
- [Col+16] S. Collings et al. “Non-Invasive Detection of Anaemia Using Digital Photographs of the Conjunctiva”. In: *PLOS ONE* 11.4 (Apr. 2016). Ed. by K. Metze, e0153286. DOI: 10.1371/journal.pone.0153286.
- [Cop91] M. Cope. “The development of a near Infrared spectroscopy system and its application for non invasive monitoring of cerebral blood and tissue oxygenation in the newborn infants”. Ph.D. Thesis. University College London, 1991.
- [Cou53] W. H. Coulter. “Means for counting particles suspended in a fluid”. US Patent 2,656,508. Oct. 1953.
- [Cro+12] C. Crowley et al. “Validity and correspondence of non-invasively determined hemoglobin concentrations by two transcutaneous digital measuring devices”. In: *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 21 (2 2012), pp. 191–200.
- [DCG18] G. Dimauro, D. Caivano, and F. Girardi. “A New Method and a Non-Invasive Device to Estimate Anemia Based on Digital Images of the Conjunctiva”. In: *IEEE Access* 6 (Aug. 2018), pp. 46968–46975. DOI: 10.1109/access.2018.2867110.
- [Dia+96] M. K. Diab et al. “Signal processing apparatus”. Patent WO 1996,012,435 A2. 1996.
- [Die+19] F. Dietzel et al. “Invasive and non-invasive point-of-care testing and point-of-care monitoring of the hemoglobin concentration in human blood – how accurate are the data?” In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 0.0 (Mar. 2019). DOI: 10.1515/bmt-2018-0066.
- [DIN10] DIN 58931:2010-08. *Haematology – Determination of haemoglobin concentration in blood – Reference method*. Tech. rep. DIN 58931. Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN, Aug. 2010.
- [Dol+16] R. C. Dolscheid-Pommerich et al. “Comparability of Point-of-Care versus Central Laboratory Hemoglobin Determination in Emergency Patients at a Supra-Maximal Care Hospital”. In: *PLOS ONE* 11.11 (Nov. 2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0166521.
- [Dör06] K. Dörner. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Bd. 6. Stuttgart: Thieme, 2006. ISBN: 9783131297167.
- [Eic+17] L. Eichhorn et al. “Carbon monoxide poisoning from waterpipe smoking: a retrospective cohort study”. In: *Clinical Toxicology* 56.4 (Sept. 2017), pp. 264–272. DOI: 10.1080/15563650.2017.1375115.
- [Elm+18] T. N. Elmeshreghi et al. “Comparison of Enterprise Point-of-Care and Nova Biomedical Critical Care Xpress analyzers for determination of arterial pH, blood gas, and electrolyte values in canine and equine blood”. In: *Veterinary Clinical Pathology* 47.3 (July 2018), pp. 415–424. DOI: 10.1111/vcp.12635.
-

- [ETJ18] L. Eichhorn, M. Thudium, and B. Jüttner. “The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning”. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 115.51-52 (Dec. 2018), pp. 863–870. ISSN: 1866-0452. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0863.
- [Fag+17] N. Fagoni et al. “Reliability and validity of non-invasive determined haemoglobin mass and blood volumes”. In: *Clinical Physiology and Functional Imaging* 38.2 (Jan. 2017), pp. 240–245. DOI: 10.1111/cpf.12406.
- [FB10] J. R. Feiner and P. E. Bickler. “Improved Accuracy of Methemoglobin Detection by Pulse CO-Oximetry During Hypoxia”. In: *Anesthesia & Analgesia* 111.5 (Nov. 2010), pp. 1160–1167. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181f46da8.
- [FBM10] J. R. Feiner, P. E. Bickler, and P. D. Mannheimer. “Accuracy of Methemoglobin Detection by Pulse CO-Oximetry During Hypoxia”. In: *Anesthesia & Analgesia* 111.1 (July 2010), pp. 143–148. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181c91bb6.
- [Fei+13] J. R. Feiner et al. “Accuracy of Carboxyhemoglobin Detection by Pulse CO-Oximetry During Hypoxemia”. In: *Anesthesia & Analgesia* 117.4 (Oct. 2013), pp. 847–858. DOI: 10.1213/ane.0b013e31828610a0.
- [FFS01] I. Fine, B. Fikhte, and L. D. Shvartsman. “Occlusion spectroscopy as a new paradigm for noninvasive blood measurements”. In: *Optical Diagnostics and Sensing of Biological Fluids and Glucose and Cholesterol Monitoring*. Ed. by A. V. Priezzhev and G. L. Cote. SPIE, June 2001. DOI: 10.1117/12.429330.
- [FKE13] D. Fricke, J. Kraitl, and H. Ewald. “Blood circulatory system for noninvasive diagnostics”. In: *Optical Diagnostics and Sensing XIII: Toward Point-of-Care Diagnostics*. Vol. 8591. SPIE, Feb. 2013. DOI: 10.1117/12.2000644.
- [Fra90] O. Frank. “The basic shape of the arterial pulse. First treatise: Mathematical analysis”. In: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 22.3 (Mar. 1990), pp. 255–277. DOI: 10.1016/0022-2828(90)91460-o.
- [FS03] I. Fine and L. Shvartsman. “Method for non-invasive optical measurements of blood parameters”. Patent US 6,587,704. 2003.
- [Geh+02] H. Gehring et al. “Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations”. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 46.8 (Sept. 2002), pp. 980–986. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2002.460809.x.
- [Geh+07] H. Gehring et al. “Hemoximetry as the “Gold Standard”? Error Assessment Based on Differences Among Identical Blood Gas Analyzer Devices of Five Manufacturers”. In: *Anesthesia & Analgesia* 105.On Line Suppl. (Dec. 2007), pp. 24–30. DOI: 10.1213/01.ane.0000268713.58174.cc.
- [Gew+17] H. Gewiß et al. “Non-invasive multi wavelengths sensorsystem for measuring carboxy-and methemoglobin”. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 3.2 (Jan. 2017). DOI: 10.1515/cdbme-2017-0092.
- [Gew16] H. Gewiss. “Motion performance - Pulse oximeter comparison study”. In: *12. Workshop AUTOMED - Automatisierungstechnische Verfahren für die Medizin*. Sept. 25, 2016. ISBN: 978-3-942100-44-1.

-
- [Gol+00] J. M. Goldman et al. “Masimo Signal Extraction Pulse Oximetry”. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 16.7 (7 2000), pp. 475–483. ISSN: 1387-1307. DOI: 10.1023/A:1011493521730.
- [Gol08] M. Goldstein. “Carbon Monoxide Poisoning”. In: *Journal of Emergency Nursing* 34.6 (Dec. 2008), pp. 538–542. ISSN: 0099-1767. DOI: 10.1016/j.jen.2007.11.014.
- [Has+17] M. A. Hassan et al. “Reliability of Pulse Oximetry during Progressive Hypoxia, Cardiopulmonary Resuscitation, and Recovery in a Piglet Model of Neonatal Hypoxic Cardiac Arrest”. In: *Neonatology* 112.1 (2017), pp. 40–46. DOI: 10.1159/000456648.
- [HBS94] M. Hudson-Thomas, K. C. Bingham, and W. K. Simmons. “An evaluation of the HemoCue for measuring haemoglobin in field studies in Jamaica.” In: *Bulletin of the World Health Organization* 72 (3 1994), pp. 423–426. ISSN: 0042-9686.
- [Hel+16] Y. Hellman et al. “Pulse Oximeter Derived Blood Pressure Measurement in Patients With a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device”. In: *Artificial Organs* 41.5 (Oct. 2016), pp. 424–430. DOI: 10.1111/aor.12790.
- [Hin07] U. Hintzenstern. *Notarzt-Leitfaden*. Bd. 5. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2007. ISBN: 9783437296079.
- [HQ73] G. M. Hale and M. R. Querry. “Optical Constants of Water in the 200-nm to 200- μ m Wavelength Region”. In: *Applied Optics* 12.3 (Mar. 1973), p. 555. DOI: 10.1364/ao.12.000555.
- [Hri+18] A. P. Hrishu et al. “Magnetic resonance imaging (MRI) induced ‘hypoxia artifacts’ on pulse oximetry: how reliable are MRI compatible monitoring devices?” In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 32.6 (Feb. 2018), pp. 1155–1156. DOI: 10.1007/s10877-018-0117-4.
- [Hul+17] T. Hullin et al. “Correlation between clinical severity and different non-invasive measurements of carbon monoxide concentration: A population study”. In: *PLOS ONE* 12.3 (Mar. 2017). Ed. by W. Durante, e0174672. DOI: 10.1371/journal.pone.0174672.
- [Iso+12] T. Isosu et al. “Validation of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximetry in Japanese surgical patients”. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 27.1 (Sept. 2012), pp. 55–60. DOI: 10.1007/s10877-012-9397-2.
- [ISO17] ISO 80601-2-61:2017-12. *Medical electrical equipment - Part 2-61: Particular requirements for basic safety and essential performance of pulse oximeter equipment*. International Organization for Standardization, 2017.
- [Jac13] S. L. Jacques. “Optical properties of biological tissues: a review”. In: *Physics in Medicine and Biology* 58.11 (May 2013), R37–R61. DOI: 10.1088/0031-9155/58/11/r37.
-

- [JH91] J.-P. Jantzen and H. J. Hennes. “Pigtail Oximetry”. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 75.4 (Oct. 1991), pp. 707–707. ISSN: 0003-3022.
- [Joh+93] P. A. Johnson et al. “A Comparison between Direct and Calculated Oxygen Saturation in Intensive Care”. In: *Anaesthesia and Intensive Care* 21.1 (Feb. 1993), pp. 72–75. DOI: 10.1177/0310057x9302100117.
- [Jub15] A. Jubran. “Pulse oximetry”. In: *Critical Care* 19.1 (July 2015). DOI: 10.1186/s13054-015-0984-8.
- [Kar+12] W. Karlen et al. “Design Challenges for Camera Oximetry on a Mobile Phone”. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012, pp. 2448–2451.
- [Käs94] S. Kästle. “Method for digitally processing signals containing information regarding arterial blood flow”. US Patent 5,349,519. Sept. 1994.
- [Käs99] S. Kästle. „Ein Algorithmus zur zuverlässigen Verarbeitung von Pulsoximetrie-Signalen bei schwierigen Störverhältnissen“. Dissertation. Universität zu Lübeck, 1999.
- [Kem+11] A. R. Kemper et al. “Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease”. In: *PEDIATRICS* 128.5 (Oct. 2011), pp. 1259–1267. DOI: 10.1542/peds.2011-1317.
- [KHH98] V. König, R. Huch, and A. Huch. “Reflectance Pulse Oximetry – Principles and Obstetric Application in the Zurich System”. In: *The Journal of Clinical Monitoring and Computing* 14.6 (1998), pp. 403–412. DOI: 10.1023/a:1009983010772.
- [Kim+14] S.-H. Kim et al. “Accuracy of Continuous Noninvasive Hemoglobin Monitoring”. In: *Anesthesia & Analgesia* 119.2 (Aug. 2014), pp. 332–346. DOI: 10.1213/ane.0000000000000272.
- [Kin+02] Y. Kinoshita et al. “Measurement of Hemoglobin Concentrations Using the Astrim Noninvasive Blood Vessel Monitoring Apparatus”. In: *Acta Haematologica* 108.2 (2002), pp. 109–110. DOI: 10.1159/000064752.
- [KKG16] A. Kaditis, L. Kheirandish-Gozal, and D. Gozal. “Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available”. In: *Sleep Medicine Reviews* 27 (June 2016), pp. 96–105. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.05.008.
- [KL07] J. G. Kim and H. Liu. “Variation of haemoglobin extinction coefficients can cause errors in the determination of haemoglobin concentration measured by near-infrared spectroscopy”. In: *Physics in Medicine and Biology* 52.20 (Oct. 2007), pp. 6295–6322. DOI: 10.1088/0031-9155/52/20/014.
- [Klü09] W. R. Klüppmann, ed. *Clinical Toxicological Analysis: Procedures, Results, Interpretation (2 VOL Set)*. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2009. ISBN: 978-3-527-31890-2.

-
- [Kol99] N. Kollias. *Tabulated Molar Extinction Coefficient for Hemoglobin in Water*. Wellman Laboratories, Harvard Medical School, Boston, 1999.
- [Kra08] J. Kraitl. „Die nichtinvasive Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut mittels Pulsphotometrie“. Dissertation. University of Rostock, 2008.
- [Kri+16] L. Krivoshei et al. “Smart detection of atrial fibrillation”. In: *Europace* (July 2016). ISSN: 1099-5129. DOI: 10.1093/europace/euw125.
- [Kul+16] A. Kulcke et al. “The Accuracy of Pulse Spectroscopy for Detecting Hypoxemia and Coexisting Methemoglobin or Carboxyhemoglobin”. In: *Anesthesia & Analgesia* 122.6 (June 2016), pp. 1856–1865. DOI: 10.1213/ane.0000000000001219.
- [KXL05] J. G. Kim, M. Xia, and H. Liu. “Extinction coefficients of hemoglobin for near-infrared spectroscopy of tissue”. In: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 24.2 (Mar. 2005), pp. 118–121. DOI: 10.1109/memb.2005.1411359.
- [Lia+15] K. Liang et al. “Research on Algorithm of Extracting PPG Signal for Detecting Atrial Fibrillation based on Probability Density Function”. In: *The Open Biomedical Engineering Journal* 9.1 (2015).
- [LMS18] S. Lingaldinna, A. M, and M. Sundaram. “Validity of non-invasive hemoglobin measured by pulse co-oximeter in neonates - An observational study”. In: *Indian Journal of Child Health* 5.7 (July 2018), pp. 461–464.
- [Lou+18] A. Louie et al. “Four Types of Pulse Oximeters Accurately Detect Hypoxia during Low Perfusion and Motion”. In: *Anesthesiology* 128.3 (Mar. 2018), pp. 520–530. DOI: 10.1097/a1n.0000000000002002.
- [Mal+68] A. L. Malenfant et al. “Spectrophotometric determination of hemoglobin concentration and per cent oxyhemoglobin and carboxyhemoglobin saturation”. In: *Clinical Chemistry*. Vol. 14. 8. American Association Clinical Chemistry, Washington DC. 1968, p. 789.
- [Man+18] R. G. Mannino et al. “Smartphone app for non-invasive detection of anemia using only patient-sourced photos”. In: *Nature Communications* 9.1 (Dec. 2018). DOI: 10.1038/s41467-018-07262-2.
- [Mar+18] G. Martinez et al. “Can Photoplethysmography Replace Arterial Blood Pressure in the Assessment of Blood Pressure?” In: *Journal of Clinical Medicine* 7.10 (Sept. 2018), p. 316. DOI: 10.3390/jcm7100316.
- [Mar15] C. Marquetand. „Photoplethysmographische Bestimmung der Hämoglobinkonzentration am Finger“. Dissertation. Lübeck: Universität zu Lübeck, 2015.
- [Mas12] Masimo Corporation. *Radical-7 Operator’s Manual*. Masimo Corporation. 40 Parker, Irvine, CA 92618, USA, 2012. URL: <http://www.masimo.com/>.
- [Mat+01] H. Matz u. a. „Validierung einer neuen in-vitro Kalibrationsmethode für Pulsoximeter“. In: *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering* 46.s1 (2001), S. 342–343. DOI: 10.1515/bmte.2001.46.s1.342.
-

- [Mat35] K. Matthes. „Untersuchungen über die Sauerstoffsättigung des menschlichen Arterienblutes“. In: *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 179.6 (Nov. 1935), S. 698–711. ISSN: 1432-1912. DOI: 10.1007/bf01862691.
- [McM+08] J. W. McMurdy et al. “Noninvasive Optical, Electrical, and Acoustic Methods of Total Hemoglobin Determination”. In: *Clinical Chemistry* 54.2 (Feb. 2008), pp. 264–272. DOI: 10.1373/clinchem.2007.093948.
- [Mei+13] L. Meintker et al. “Comparison of Automated Differential Blood Cell Counts From Abbott Sapphire, Siemens Advia 120, Beckman Coulter DxH 800, and Sysmex XE-2100 in Normal and Pathologic Samples”. In: *American Journal of Clinical Pathology* 139.5 (May 2013), pp. 641–650. DOI: 10.1309/ajcp7d8eczrxgwcg.
- [Men+09] A. Mendrone Jr et al. “Anemia screening in potential female blood donors: comparison of two different quantitative methods”. In: *Transfusion* 49.4 (Apr. 2009), pp. 662–668. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02023.x.
- [Mil42] G. A. Millikan. “The Oximeter, an Instrument for Measuring Continuously the Oxygen Saturation of Arterial Blood in Man”. In: *Review of Scientific Instruments* 13.10 (Oct. 1942), pp. 434–444. DOI: 10.1063/1.1769941.
- [MJF16] C. McClure, S. Y. Jang, and K. Fairchild. “Alarms, oxygen saturations, and SpO2 averaging time in the NICU”. In: *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 9.4 (Dec. 2016), pp. 357–362. ISSN: 1934-5798. DOI: 10.3233/NPM-16162.
- [MO18] S. M. Murphy and S. Omar. “The Clinical Utility of Noninvasive Pulse Co-oximetry Hemoglobin Measurements in Dark-Skinned Critically Ill Patients”. In: *Anesthesia & Analgesia* 126.5 (May 2018), pp. 1519–1526. DOI: 10.1213/ane.0000000000002721.
- [Niz+15] S. Nizami et al. “Performance Evaluation of New-Generation Pulse Oximeters in the NICU: Observational Study”. In: *Cardiovascular Engineering and Technology* 6.3 (June 2015), pp. 383–391. DOI: 10.1007/s13239-015-0229-7.
- [Nkr+11] B. Nkrumah et al. “Hemoglobin estimation by the HemoCue® portable hemoglobin photometer in a resource poor setting”. In: *BMC Clinical Pathology* 11.1 (Apr. 2011). DOI: 10.1186/1472-6890-11-5.
- [Noi+05] E. Noiri et al. “Pulse total-hemoglobinometer provides accurate noninvasive monitoring”. In: *Critical Care Medicine* 33.12 (Dec. 2005), E2831. DOI: 10.1097/01.ccm.0000190430.96750.51.
- [NRK14] M. Nitzan, A. Romem, and R. Koppel. “Pulse oximetry: fundamentals and technology update”. In: *Medical Devices: Evidence and Research* (July 2014), p. 231. DOI: 10.2147/nder.s47319.

-
- [Par+12] Y.-H. Park et al. “The Accuracy of Noninvasive Hemoglobin Monitoring Using the Radical-7 Pulse CO-Oximeter in Children Undergoing Neurosurgery”. In: *Anesthesia & Analgesia* 115.6 (Dec. 2012), pp. 1302–1307. DOI: 10.1213/ane.0b013e31826b7e38.
- [Pat+13] A. J. Patel et al. “Capillary versus venous haemoglobin determination in the assessment of healthy blood donors”. In: *Vox Sanguinis* 104.4 (Jan. 2013), pp. 317–323. DOI: 10.1111/vox.12006.
- [Pet+05] I. Y. Petrova et al. “Optoacoustic technique for continuous, noninvasive measurement of total hemoglobin concentration: an in vivo study”. In: *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2005. DOI: 10.1109/iembs.2004.1403605.
- [Pra99] S. Prahl. *Tabulated Molar Extinction Coefficient for Hemoglobin in Water*. Technical Report. Oregon Medical Laser Center, Portland, Oregon, 1999. URL: <http://www.omlc.org/spectra/hemoglobin/>.
- [PW74] K. F. Palmer and D. Williams. “Optical properties of water in the near infrared”. In: *Journal of the Optical Society of America* 64.8 (Aug. 1974), p. 1107. DOI: 10.1364/josa.64.001107.
- [Qui+13] L. M. Quinn et al. “Arterial blood gas analysers: accuracy in determining haemoglobin, glucose and electrolyte concentrations in critically ill adult patients”. In: *British Journal of Biomedical Science* 70.3 (Jan. 2013), pp. 97–100. DOI: 10.1080/09674845.2013.11669942.
- [Rad+05] H. Radtke et al. “Hemoglobin screening in prospective blood donors: Comparison of different blood samples and different quantitative methods”. In: *Transfusion and Apheresis Science* 33.1 (Aug. 2005), pp. 31–35. DOI: 10.1016/j.transci.2004.11.004.
- [Rad11] Radiometer Medical ApS. *ABL800 FLEX - Operator’s manual*. C. Radiometer Medical ApS. Åkandevvej 21 2700 Brønshøj Denmark, 2011. URL: <https://www.radiometer.com/>.
- [Rai12] M. Raikhel. “Accuracy of Noninvasive and Invasive Point-of-Care Total Blood Hemoglobin Measurement in an Outpatient Setting”. In: *Postgraduate Medicine* 124.4 (July 2012), pp. 250–255. DOI: 10.3810/pgm.2012.07.2584.
- [Ran+04] L. L. Randeberg et al. “Methemoglobin formation during laser induced photothermolysis of vascular skin lesions”. In: *Lasers in Surgery and Medicine* 34.5 (June 2004), pp. 414–419. ISSN: 0196-8092. DOI: 10.1002/lsm.20042.
- [Ran+18] D. Rana et al. “Feasibility of pulse oximetry as non-invasive method for hemoglobin screening in blood donors: Evidence from a cross sectional study”. In: *Indian Journal of Medical Specialities* 9.4 (Oct. 2018), pp. 205–208. DOI: 10.1016/j.injms.2018.06.008.
- [RGM13] M. J. Rice, N. Gravenstein, and T. E. Morey. “Noninvasive Hemoglobin Monitoring: How Accurate is Enough”. In: *Anesthesia & Analgesia* 117.4 (Oct. 2013), pp. 902–907. DOI: 10.1213/ane.0b013e31829483fb.
-

- [Rob13] J. P. Robinson. “Wallace H. Coulter: Decades of invention and discovery”. In: *Cytometry Part A* 83A.5 (Apr. 2013), pp. 424–438. DOI: 10.1002/cyto.a.22296.
- [Rog+99] A. Roggan et al. “Optical Properties of Circulating Human Blood in the Wavelength Range 400-2500 nm”. In: *Journal of Biomedical Optics* 4.1 (1999), pp. 36–46. DOI: 10.1117/1.429919.
- [Ros+17] J. J. Rose et al. “Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy”. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195.5 (Mar. 2017), pp. 596–606. DOI: 10.1164/rccm.201606-1275ci.
- [Rot+11] D. Roth et al. “Accuracy of Noninvasive Multiwave Pulse Oximetry Compared With Carboxyhemoglobin From Blood Gas Analysis in Unselected Emergency Department Patients”. In: *Annals of Emergency Medicine* 58.1 (July 2011), pp. 74–79. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.12.024.
- [RPH02] J. G. Ray, J. R. Post, and C. Hamielec. “Use of a rapid arterial blood gas analyzer to estimate blood hemoglobin concentration among critically ill adults”. In: *Critical care (London, England)* 6 (1 Feb. 2002), pp. 72–75. ISSN: 1364-8535.
- [RSS96] T. L. Rusch, R. Sankar, and J. E. Scharf. “Signal processing methods for pulse oximetry”. In: *Computers in Biology and Medicine* 26.2 (Mar. 1996), pp. 143–159. DOI: 10.1016/0010-4825(95)00049-6.
- [SAM98] J. W. Severinghaus, P. Astrup, and J. F. Murray. “Blood Gas Analysis and Critical Care Medicine”. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157.4 (Apr. 1998), pp. 114–122. DOI: 10.1164/ajrccm.157.4.nh1b1-9.
- [Sar+17] P. K. Sarkar et al. “Development and validation of a noncontact spectroscopic device for hemoglobin estimation at point-of-care”. In: *Journal of Biomedical Optics* 22.5 (May 2017), p. 055006. DOI: 10.1117/1.jbo.22.5.055006.
- [SBP18] T. W. L. Scheeren, F. J. Belda, and A. Perel. “The oxygen reserve index (ORI): a new tool to monitor oxygen therapy”. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 32.3 (June 2018), pp. 379–389. DOI: 10.1007/s10877-017-0049-4.
- [Sch+07] E. Schalk et al. “Use of capillary blood count parameters in adults”. In: *Vox Sanguinis* 93.4 (Aug. 2007), pp. 348–353. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.00978.x.
- [Sch+17] J. Schimmel et al. “Carboxyhemoglobin Levels Induced by Cigarette Smoking Outdoors in Smokers”. In: *Journal of Medical Toxicology* 14.1 (Dec. 2017), pp. 68–73. DOI: 10.1007/s13181-017-0645-1.
- [Sch03] J. Schüttler, Hrsg. *50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg, 2003. DOI: 10.1007/978-3-642-18198-6.

-
- [Sev02] J. W. Severinghaus. “The Invention and Development of Blood Gas Analysis Apparatus”. In: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 97.1 (July 2002), pp. 253–256. ISSN: 0003-3022.
- [SFB03] G. Strangman, M. A. Franceschini, and D. A. Boas. “Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters”. In: *NeuroImage* 18.4 (Apr. 2003), pp. 865–879. DOI: 10.1016/s1053-8119(03)00021-1.
- [SFL86] H. von Schenck, M. Falkensson, and B. Lundberg. “Evaluation of “HemoCue,” a new device for determining hemoglobin”. In: *Clinical Chemistry* 32.3 (1986), pp. 526–529. ISSN: 0009-9147.
- [SH87] J. W. Severinghaus and Y. Honda. “History of blood gas analysis. VII. Pulse oximetry”. In: *Journal of Clinical Monitoring* 3.2 (Apr. 1987), pp. 135–138. DOI: 10.1007/bf00858362.
- [Sig+88] O. Siggaard-Andersen et al. “Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: Calculation algorithms with 54 equations”. In: *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 48.sup189 (Jan. 1988), pp. 7–15. DOI: 10.1080/00365518809168181.
- [Sil+03] S. Silbernagl u. a. *Taschenatlas der Physiologie*. Bd. 6. Flexibles Taschenbuch. Stuttgart: Thieme, 2003. ISBN: 9783135677064.
- [Ske+12] V. A. Skelton et al. “Evaluation of point-of-care haemoglobin measuring devices: a comparison of Radical-7™ pulse co-oximetry, HemoCue® and laboratory haemoglobin measurements in obstetric patients”. In: *Anaesthesia* 68.1 (Oct. 2012), pp. 40–45. DOI: 10.1111/anae.12039.
- [SNR72] O. Siggaard-Andersen, B. Nørgaard-Pedersen, and J. Rem. “Hemoglobin pigments. spectrophotometric determination of oxy-, carboxy-, met-, and sulfhemoglobin in capillary blood”. In: *Clinica Chimica Acta* 42.1 (Nov. 1972), pp. 85–100. DOI: 10.1016/0009-8981(72)90380-4.
- [Sun+08] S. Suner et al. “Non-Invasive Pulse CO-oximetry Screening in the Emergency Department Identifies Occult Carbon Monoxide Toxicity”. In: *The Journal of Emergency Medicine* 34.4 (May 2008), pp. 441–450. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.12.004.
- [Suz+06] H. Suzuki et al. “Noninvasive measurement of total hemoglobin and hemoglobin derivatives using multiwavelength pulse spectrophotometry – In vitro study with a mock circulatory system”. In: *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, Aug. 2006. DOI: 10.1109/iembs.2006.260273.
- [Szm+16] P. Szmuk et al. “Oxygen Reserve Index”. In: *Anesthesiology* 124.4 (Apr. 2016), pp. 779–784. DOI: 10.1097/aln.0000000000001009.
- [TG79] S. Takatani and M. D. Graham. “Theoretical Analysis of Diffuse Reflectance from a Two-Layer Tissue Model”. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-26.12 (Dec. 1979), pp. 656–664. DOI: 10.1109/tbme.1979.326455.
-

- [Tim+14] U. Timm et al. “Novel noninvasive point-of-care device for real time hemoglobin monitoring”. In: *Optical Diagnostics and Sensing XIV: Toward Point-of-Care Diagnostics*. Ed. by G. L. Coté. Vol. 8951. SPIE-Intl Soc Optical Eng, Feb. 2014. DOI: 10.1117/12.2038202.
- [Tim+15] U. Timm et al. “Novel multi wavelength sensor concept to detect total hemoglobin concentration, methemoglobin and oxygen saturation”. In: *Optical Diagnostics and Sensing XV: Toward Point-of-Care Diagnostics*. SPIE, Mar. 2015. DOI: 10.1117/12.2080144.
- [Tim+16] U. Timm et al. “Novel multi wavelength sensor concept to measure carboxy- and methemoglobin concentration non-invasively”. In: *Optical Diagnostics and Sensing XVI: Toward Point-of-Care Diagnostics*. Vol. 9715. SPIE-Intl Soc Optical Eng, Mar. 2016. DOI: 10.1117/12.2211658. URL: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2211658>.
- [Tim+17] U. Timm et al. “Sensor system for non-invasive optical carboxy- and methemoglobin determination”. In: *Optical Diagnostics and Sensing XVII: Toward Point-of-Care Diagnostics*. Vol. 10072. SPIE, Feb. 2017. DOI: 10.1117/12.2252549.
- [Tom+18] S. Tomlinson et al. “Accuracy of Smartphone-Based Pulse Oximetry Compared with Hospital-Grade Pulse Oximetry in Healthy Children”. In: *Telemedicine and e-Health* 24.7 (July 2018), pp. 527–535. DOI: 10.1089/tmj.2017.0166.
- [Tou+10] M. Touger et al. “Performance of the RAD-57 Pulse Co-Oximeter Compared With Standard Laboratory Carboxyhemoglobin Measurement”. In: *Annals of Emergency Medicine* 56.4 (Oct. 2010), pp. 382–388. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.041.
- [Ver87] R. L. Verwilghen. “Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1986) and specifications for international haemoglobinocyanide reference preparation (3rd edition)”. In: *Clinical & Laboratory Haematology* 9.1 (Mar. 1987), pp. 73–79. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1987.tb01384.x.
- [Vos+12] J. J. Vos et al. “Accuracy of non-invasive measurement of haemoglobin concentration by pulse co-oximetry during steady-state and dynamic conditions in liver surgery”. In: *British Journal of Anaesthesia* 109.4 (Oct. 2012), pp. 522–528. DOI: 10.1093/bja/aes234.
- [Wan+16] E. J. Wang et al. “HemaApp: Noninvasive Blood Screening of Hemoglobin Using Smartphone Cameras”. In: *Proceedings of the 2016 ACM International Joint Conference on Pervasive and Ubiquitous Computing*. UbiComp ’16. Heidelberg, Germany: ACM, 2016, pp. 593–604. ISBN: 978-1-4503-4461-6. DOI: 10.1145/2971648.2971653.
- [Wel+18] E. Welker et al. “Continuous hemoglobin monitoring in pediatric trauma patients with solid organ injury”. In: *Journal of Pediatric Surgery* 53.10 (Oct. 2018), pp. 2055–2058. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.015.

-
- [WG18] P. Wegerich and H. Gehring. “An In vitro Laboratory Investigation on Layer Thickness-Independent Prediction of the Hemoglobin Concentration”. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 4.1 (Sept. 2018), pp. 351–354. DOI: 10.1515/cdbme-2018-0084.
- [Wit+18] E. Wittenmeier et al. “Assessment of haemoglobin measurement by several methods – blood gas analyser, capillary and venous HemoCue , non-invasive spectrophotometry and laboratory assay – in term and preterm infants”. In: *Anaesthesia* 74.2 (Nov. 2018), pp. 197–202. DOI: 10.1111/anae.14481.
- [Wuk+88] M. W. Wukitsch et al. “Pulse oximetry: Analysis of theory, technology, and practice”. In: *Journal of Clinical Monitoring* 4.4 (Oct. 1988), pp. 290–301. ISSN: 0748-1977. DOI: 10.1007/BF01617328.
- [Yad+18] S. S. Yaddanapudi et al. “High-Resolution Pulse Oximetry (HRPO): A Cost-Effective Tool in Screening for Obstructive Sleep Apnea (OSA) in Acute Stroke and Predicting Outcome”. In: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 27.11 (Nov. 2018), pp. 2986–2992. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.030.
- [ZBA00] W. G. Zijlstra, A. Buursma, and O. W. van Assendelft. *Visible and Near Infrared Absorption Spectra of Human and Animal Haemoglobin determination and application*. Utrecht: VSP International Science Publ, Mar. 1, 2000. 368 pp. ISBN: 9067643173.
- [ZBM91] W. G. Zijlstra, A. Buursma, and W. P. Meeuwse-van der Roest. “Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin.” In: *Clinical Chemistry* 37.9 (1991), pp. 1633–1638. ISSN: 0009-9147.
- [Zha+17] Y. Zhao et al. “Optimal hemoglobin extinction coefficient data set for near-infrared spectroscopy”. In: *Biomedical Optics Express* 8.11 (Oct. 2017), p. 5151. DOI: 10.1364/boe.8.005151.
- [ZK60] W. G. Zijlstra and E. J. van Kampen. “Standardization of hemoglobinometry: I. the extinction coefficient of hemoglobinocyanide”. In: *Clinica Chimica Acta* 5.5 (Sept. 1960), pp. 719–726. DOI: 10.1016/0009-8981(60)90014-0.
- [ZK62] W. G. Zijlstra and E. J. V. Kapen. “Standardization of hemoglobinometry: III. Preparation and use of a stable hemoglobin-cyanide standard”. In: *Clinica Chimica Acta* 7.1 (Jan. 1962), pp. 96–99. DOI: 10.1016/0009-8981(62)90123-7.
- [Zwa+96] A. Zwart et al. “Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard (4th edition).” In: *Journal of clinical pathology* 49 (4 Apr. 1996), pp. 271–274. ISSN: 0021-9746.
- [ZZ12] C. Zaouter and G. S. Zavorsky. “The measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin using a non-invasive pulse CO-oximeter”. In: *Respiratory Physiology & Neurobiology* 182.2-3 (July 2012), pp. 88–92. ISSN: 1569-9048. DOI: 10.1016/j.resp.2012.05.010.
-

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|--|
| AC | variabler Anteil der Transmission im Photoplethysmogramm; abgeleitet von Alternating Current aus der Elektrotechnik |
| AF | Vorhofflimmern (engl. Atrial Fibrillation) |
| BE | Base Excess (Basenabweichung); zur Beurteilung des Metabolismus |
| BGA | Blutgasanalyse: Zur Bestimmung diverser Blutparameter wie z.B. O ₂ -, COHb-, MetHb- und totale Hb-Konzentration |
| bpm | Schläge pro Minute (engl. beats per minute) |
| c | Konzentration |
| cCOHb | Konzentration des Carboxyhämoglobins |
| cHb | Hämoglobinkonzentration |
| cHbO₂ | Konzentration des oxygenierten Hämoglobins |
| cHHb | Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins |
| cMetHb | Konzentration des Methämoglobins |
| CO | Kohlenstoffmonoxid (auch Kohlenmonoxid genannt) |
| CO₂ | Kohlenstoffdioxid (auch Kohlendioxid genannt) |
| COHb | Carboxyhämoglobin |
| d | durchstrahlte Schichtdicke |
| DC | konstanter Anteil der Transmission im Photoplethysmogramm; abgeleitet von Direct Current aus der Elektrotechnik |
| E | Extinktion |
| f | Frequenz |
| FFT | Fast Fourier Transform; effizienter Algorithmus zur Berechnung der diskreten Fourier-Transformation |
| Hb | Hämoglobin |
| HbO₂ | Oxyhämoglobin |

| | |
|------------------------------------|--|
| HHb | Desoxyhämoglobin |
| Hkt | Hämatokrit, gibt den Volumenanteil der Erythrozyten im Blut an |
| HR | Herzrate (engl. heart rate) |
| HRV | Herzratenvariabilität (engl. heart rate variability) |
| I, I(t) | Intensität am Detektor nach Transmission durch ein Medium |
| I₀ | von einer LED emittierte Intensität vor Transmission durch ein Medium |
| LED | Light Emitting Diode (lichtemittierende Diode) |
| LOA | Limit of Agreement nach Bland-Altman-Statistik |
| LOOCV | Leave-One-Out-Crossvalidation |
| MetHb | Methämoglobin |
| M_{Hb} | molare Masse des Hämoglobins |
| O₂ | Sauerstoff |
| OD | optische Dichte (engl. optical density) |
| P_aO₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| P_aCO₂ | arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| PCA | Principal Component Analysis (dt. Hauptkomponentenanalyse) |
| PCR | Principal Component Regression |
| Perf | Perfusion |
| pH | pH-Wert; Konzentration von Wasserstoffionen, als Maß eines sauren oder basischen Charakters, in wässriger Lösung. Abgeleitet vom lateinischen pondus Hydrogenii, Gewicht des Wasserstoffs. |
| PLS | Partial Least Squares |
| PLSR | Partial Least Squares Regression |
| POCT | Point of Care Testing |
| PPG | Photoplethysmogramm |
| R | Ratio bzw. Ratio of Ratios; wesentliches Merkmal zur S _p O ₂ -Bestimmung in der Pulsoximetrie |
| R² | Korrelationskoeffizient |
| RMSE | Root Mean Square Error |

| | |
|------------------------------------|--|
| S_aO₂ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| SD | Standardabweichung |
| sO₂ | Sauerstoffsättigung im Blut |
| SNR | Signal to Noise Ratio |
| S_pO₂ | funktionelle Sauerstoffsättigung |
| S_vO₂ | venöse Sauerstoffsättigung |
| T | Transmission |
| UCSF | University of California, San Francisco |
| ε | molarer Extinktionskoeffizient (wellenlängenabhängig) |
| ε_{HbO₂} | molarer Extinktionskoeffizient von HbO ₂ (wellenlängenabhängig) |
| ε_{HHb} | molarer Extinktionskoeffizient von HHb (wellenlängenabhängig) |
| λ | Wellenlänge |
| μ_a | Wellenlängenabhängiger Absorptionskoeffizient (wellenlängenabhängig) |
| μ | arithmetischer Mittelwert |
| σ | Standardabweichung |

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Allgemeine Elektrotechnik der Universität Rostock. Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. Ewald für die Anregung zu dieser Arbeit und die sehr gute Betreuung während der gesamten Arbeit. Seine hilfreichen Anregungen und Kommentare sowie die mir gewährten Freiräume weiß ich sehr zu schätzen. Unserer Arbeitsgruppe am Institut für Allgemeine Elektrotechnik danke ich für die stets gute Unterstützung und Zusammenarbeit, insbesondere Herrn Dr. Timm und Herrn Dr. Kraitl danke ich für die konstante Beratung. Professor Dr. Bermbach gilt mein besonderer Dank für die vielfältigen und langen Diskussionen, die maßgeblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die Durchführung der Datenerhebung danke ich dem Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock und dem Bickler Lab der University of California, San Francisco. Ohne diese Institutionen und deren gute Zusammenarbeit wäre kein so großer Datenpool entstanden. Ein großer Dank gilt in diesem Zusammenhang auch den zahlreichen Probanden.

Für Betreuung, Zusammenarbeit und freundliche Bereitstellung zahlreicher Hilfsmittel und Daten durch die Firma bluepoint MEDICAL möchte ich mich besonders bei Herrn Lindner und Frau Fröhlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben. Allen Mitarbeitern der Firma bluepoint MEDICAL sei mein Dank für die sehr gute Arbeitsatmosphäre und Zusammenarbeit ausgesprochen.

Meinen Eltern, Schwiegereltern und meinem Schwager möchte ich herzlich für die reichhaltige Förderung und Inspiration danken. Ohne Eure unermüdlichen Denkanstöße, den guten Zuspruch und Unterstützung in allen Bereichen läge diese Arbeit nicht in dieser Form vor. Ein besonderer Dank gilt meiner Ehefrau, die mit ihrer mentalen Unterstützung und wertvollen Diskussionen diese Arbeit erst ermöglicht hat.

